

# BACHELOR'S THESIS

**Actieve farmaceutische ingrediënten in het terrestrische milieu**

**Een procesbeschrijving om accumulatie in landbouwbodems, landbouwgewassen en terrestrische voedselketens te modelleren**

Schouten, Piet; ter Hoeve, Natalie; Commandeur-Bakker, Yvonne

**Award date:**  
2021

[Link to publication](#)

## **General rights**

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain.
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

## **Take down policy**

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

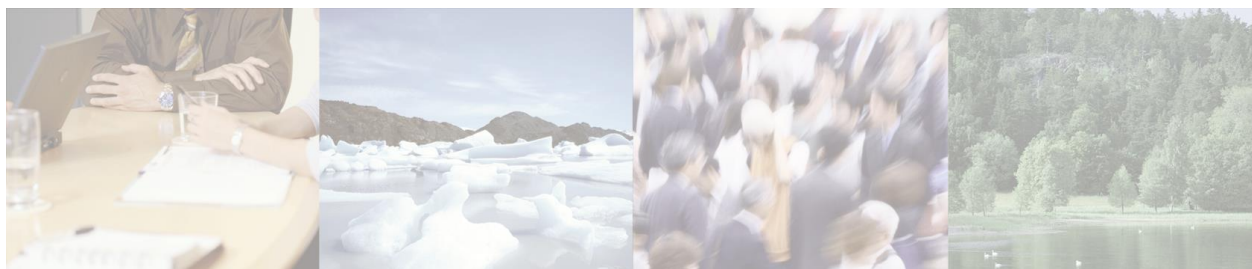
[pure-support@ou.nl](mailto:pure-support@ou.nl)

providing details and we will investigate your claim.

Downloaded from <https://research.ou.nl/> on date: 05. May. 2023

**Open Universiteit**  
[www.ou.nl](http://www.ou.nl)





# Actieve farmaceutische ingrediënten in het terrestrische milieu

Een procesbeschrijving om accumulatie in landbouwbodems, landbouwgewassen en terrestrische voedselketens te modelleren

ADVIESRAPPORT

**InCompany**   
**Milieuadvies**

PIET SCHOUTEN

NATALIE TER HOEVE

YVONNE COMMANDEUR-BAKKER

ONDERZOEK UITGEVOERD IN OPDRACHT VAN RADBOUD UNIVERSITEIT (RU); FACULTEIT DER NATUURWETENSCHAPPEN, WISKUNDE EN INFORMATICA; INSTITUTE FOR WETLAND AND WATER RESEARCH; ENVIRONMENTAL SCIENCE  
HEERLEN, FEB-21

ACTIEVE FARMACEUTISCHE INGREDIËNTEN IN HET MILIEU; EEN PROCESBESCHRIJVING OM ACCUMULATIE IN LANDBOUWBODEMS, LANDBOUWGEWASSEN EN TERRESTRICHE VOEDSELKETENS TE MODELLEREN.

## Colofon

Naam document	NB9906-PWAE-sjabloon-IM2016nj
Opdrachtgever	Dit onderzoek is uitgevoerd in opdracht van Radboud Universiteit. Onze contactpersoon bij de opdrachtgever is prof. dr. Ad Ragas.
Uitgave	InCompany Milieuadvies, Faculteit van betawetenschappen, Open Universiteit, Postbus 2960, 6401 DL Heerlen, NL. <a href="http://www.ou.nl/nw">www.ou.nl/nw</a>
Projectteam (auteurs)	Natalie ter Hoeve Yvonne Commandeur-Bakker Piet Schouten
Projectteam (nummer)	M24, Medicijnen
Projectcoach (docent)	Dr. Jikke van Wijnen, Open Universiteit – InCompany Milieuadvies, Faculteit van betawetenschappen, vakgroep Environmental Science
Datum (laatst bijgewerkt)	7 februari 2021
Status	<input type="checkbox"/> in bewerking <input type="checkbox"/> voor review (intern: team/projectcoach; extern: opdrachtgever) <input checked="" type="checkbox"/> ter beoordeling <input type="checkbox"/> definitief
	InCompany Milieuadvies hanteert de APA 5th Style als norm voor haar wetenschappelijke rapportages.

Copyright	© 2021 Open Universiteit, Heerlen
	De auteursrechten op dit materiaal berusten bij de Open Universiteit. Behoudens uitzonderingen door de Wet gesteld mag zonder schriftelijke toestemming van de rechthebbende(n) op het auteursrecht niets uit deze uitgave worden veeleelvoudigd en/of openbaar gemaakt door middel van druk, fotokopie, microfilm of anderszins, hetgeen ook van toepassing is op de gehele of gedeeltelijke bewerking. Copyright on this material is vested in the Open Universiteit. Save exceptions stated by the law no part of this publication may be reproduced in any form, by print, photoprint, microfilm or other means, included a complete or partial transcription, without the prior written permission of the publisher.
InCompany Milieuadvies	InCompany Milieuadvies is het online milieuadviesbureau van de Open Universiteit ( <a href="http://www.ou.nl">www.ou.nl</a> ). Studenten werken in teamverband aan echte milieuopdrachten van echte opdrachtgevers. Leren en werken zijn één in deze bijzondere cursus, die de afronding vormt van de wetenschappelijke Bachelor-of-Science opleiding Milieu-natuurwetenschappen

ACTIEVE FARMACEUTISCHE INGREDIËNTEN IN HET MILIEU; EEN PROCESBESCHRIJVING OM ACCUMULATIE IN LANDBOUWBODEMS, LANDBOUWGEWASSEN EN TERRESTRICHE VOEDSELKETENS TE MODELLEREN.

## Projectgegevens

Titel (nl)	Actieve farmaceutische ingrediënten in het milieu; een procesbeschrijving om accumulatie in landbouwbodems, landbouwgewassen en terrestrische voedselketens te modelleren.
Title (in English)	Active pharmaceutical ingredients in the environment; a process description to model accumulation in agricultural soils, agricultural crops and terrestrial food chains.
Opdrachtgevende instantie	Dit onderzoek is uitgevoerd in opdracht van Radboud Universiteit, Faculteit der Natuurwetenschappen, Wiskunde en Informatica, Institute for Wetland and Water Research, Environmental Science, Nijmegen, Nederland
Opdrachtgever	Ons contactpersoon bij de opdrachtgevende instantie is prof. dr. Ad Ragas
Omschrijving opdracht (nl)	Het doel van dit onderzoek is het verkennen van mogelijkheden om het ePiE mode uit te breiden. De nadruk ligt het identificeren van fysische, chemische, biologische processen en omgevingscondities die van invloed zijn op de accumulatie van actieve farmaceutische ingrediënten (APIs) in landbouwgronden, landbouwgewassen en terrestrische voedselketens.
Description of the order (in English)	The aim of this research is to explore possibilities to extend the ePiE model. The focus is on identifying physicochemical properties, biological processes and environmental conditions that influence the accumulation of active pharmaceutical ingredients (APIs) in agricultural soils, crops and terrestrial food chains.
Trefwoorden	API, milieu, gezondheidsrisico, blootstelling, bodem, consumptie, opname door planten, gewassen, voedselketens, risicobeoordeling, accumulatie
Key words	API, environment, health risks, exposure, soil, consumption, plant uptake, crops, food chains, risk assessment, accumulation
Betrokkene(n) bij opdrachtgevers-organisatie	Zie opdrachtgever
Projectleider team IM	Piet Schouten Cursus Virtueel Milieuadviesbureau, NB9906 WO-Bachelor Milieu-natuurwetenschappen (BSc.)  <hr/>
Projectmedewerker team IM	Yvonne Commandeur-Bakker Cursus Virtueel milieuadviesbureau, NB9906 WO-bachelor Milieu-natuurwetenschappen (BSc.)  <hr/>

ACTIEVE FARMACEUTISCHE INGREDIËNTEN IN HET MILIEU; EEN PROCESBESCHRIJVING OM ACCUMULATIE IN LANDBOUWBODEMS, LANDBOUWGEWASSEN EN TERRESTRICHE VOEDSELKETENS TE MODELLEREN.

Projectmedewerker team IM	Natalie ter Hoeve Cursus Virtueel milieuadviesbureau, NB9906 Studentnummer: 851359830 WO-bachelor Milieu-natuurwetenschappen (BSc.)   <a href="#">[link]</a>
Projectcoach	Dr. Jikke van Wijnen, Open Universiteit, Faculteit van betawetenschappen, vakgroep Environmental Science Projectcoach is te bereiken via <a href="mailto:Jikke.vanWijnen@ou.nl">Jikke.vanWijnen@ou.nl</a>
Examinator	Dr. ir. Angelique Lansu, Open Universiteit – InCompany Milieuadvies, Faculteit van betawetenschappen, vakgroep Environmental Science
Referentie naar dit rapport	Schouten, P., ter Hoeve, N., Commandeur, Y. (2021). Actieve farmaceutische ingrediënten in het terrestrische milieu; een procesbeschrijving om accumulatie in landbouwbodems, landbouwgewassen en terrestrische voedselketens te modelleren. Onderzoek uitgevoerd in opdracht van Radboud Universiteit (RU); faculteit der Natuurwetenschappen, Wiskunde en Informatica; Institute for Wetland and Water Research; Environmental Science. [Active pharmaceutical ingredients in the terrestrial environment; a process description to model accumulation in agricultural soils, agricultural crops and terrestrial food chains (in Dutch)]. Unpublished Bachelor's Thesis, Open Universiteit, Heerlen, NL.

## Voorwoord

Voor u ligt het rapport 'Actieve farmaceutische ingrediënten in het terrestrische milieu; Een procesbeschrijving om accumulatie in landbouwbodems, landbouwgewassen en terrestrische voedselketens te modelleren'. Dit onderzoek is uitgevoerd in opdracht van de Radboud Universiteit Nijmegen onder leiding van InCompany Milieuadvies, het milieuadviesbureau van de Open Universiteit. Dit onderzoek, uitgevoerd in de periode van september 2020 tot en met februari 2021, richt zich op het verkennen van de mogelijkheden om het ePiE mode uit te breiden voor het terrestrische milieu. Wij, Team Medicijnen, hebben onderzoek gedaan naar de wijze waarop accumulatie van medicijnresten voorspelt kan worden in landbouwbodems, landbouwgewassen en terrestrische voedselketens.

Wij, Natalie, Yvonne en Piet, hebben met veel plezier aan dit onderzoek gewerkt. Het werken aan dit onderzoek in Corona-tijd is een bijzondere ervaring. Enerzijds biedt het afleiding en een doel in deze periode van beperkingen. Anderzijds brengt het uitdagingen met zich mee zoals het online plaatsvinden van bijeenkomsten en het niet fysiek kunnen afspreken met het team. Daarnaast brengt deze periode extra spanning met zich mee door een gesloten kinderopvang, beperkte ontspanningsmogelijkheden en extra drukte op het werk. Onze familie en vrienden willen wij dan ook van harte danken voor hun steun en hulp. Mede door hun hulp zijn wij erin geslaagd om ons afstudeeronderzoek tot een goed einde te brengen.

Wij danken onze opdrachtgever Prof. dr. Ad Ragas voor zijn tijd, vertrouwen en kundige advies. Zijn deelname aan het werkoverleg, uitleg over het ePiE mode en zijn feedback hebben ons geholpen om met de juiste focus dit onderzoek uit te voeren.

Daarnaast danken wij onze projectcoach en mentor dr. Jikke van Wijnen. Haar begeleiding, ondersteuning en flexibele omgang met het studierooster hebben ertoe geleid dat wij ons onderzoek tot een goed eind hebben gebracht.

Wij kijken terug op een intensieve en leerzame periode waarin we met een fijn team hebben samengewerkt aan een interessant vraagstuk.

08 februari 2021

Heemskerk, Zeist, Bavel en MS Teams.

## Inhoud

<b>Colofon</b>	<b>2</b>
<b>Projectgegevens</b>	<b>3</b>
<b>Voorwoord</b>	<b>5</b>
<b>Inhoud</b>	<b>6</b>
<b>Afkortingen</b>	<b>7</b>
<b>Samenvatting</b>	<b>8</b>
<b>Abstract</b>	<b>9</b>
<b>1 Inleiding</b>	<b>10</b>
1.1 Probleemstelling	11
1.2 Achtergrondinformatie en onderzoeksopzet	11
1.3 Onderzoeksdoelstelling en afbakening	14
1.4 Vraagstelling	15
1.5 Kenmerken resultaten	15
<b>2 Methode</b>	<b>16</b>
2.1 Literatuuronderzoek landbouwbodems	16
2.2 Literatuuronderzoek landbouwgewassen	17
2.3 Literatuuronderzoek terrestrische voedselketens	18
2.4 Verkenning van modelmatige toepassingen	18
<b>3 Resultaten</b>	<b>20</b>
3.1 Stofeigenschappen	20
3.2 Factoren van invloed op accumulatie in de bodem	22
3.3 Factoren van invloed op de accumulatie in planten	24
3.4 Gezondheidsrisico's	26
3.5 Factoren van invloed op de accumulatie in terrestrische voedselketens	26
3.6 Modellen bodem	30
3.7 Modellen plantopname	31
3.8 Modellen terrestrische voedselketen	33
<b>4 Discussie en conclusie</b>	<b>36</b>
4.1 Discussie	36
4.2 Conclusie	39
<b>5 Aanbevelingen</b>	<b>42</b>
<b>Literatuur</b>	Error! Bookmark not defined.
<b>Bijlage A</b>	<b>49</b>
<b>Bijlage B</b>	<b>52</b>

ACTIEVE FARMACEUTISCHE INGREDIËNTEN IN HET MILIEU; EEN PROCESBESCHRIJVING OM ACCUMULATIE IN LANDBOUWBODEMS, LANDBOUWGEWASSEN EN TERRESTRICHE VOEDSELKETENS TE MODELLEREN.

## Afkortingen

APIs	Actieve farmaceutische ingrediënten
ADI	Aanvaardbare dagelijkse inname
ADME	Opname, distributie, metabolisme en excretie
AEC	Anion Exchange Capacity
BAF	Bioaccumulatiefactor
BCF	Bioconcentratiefactor
BMF	Biomagnificatiefactor
BSAF	Biota-bodem-accumulatiefactor
CEC	Cation Exchange Capacity
EA	Environmental Agency
ECHA	European Chemicals Agency
EFSA	European Food Safety Authority
EMA	European Medicines Agency
ePIE	exposure to Pharmaceuticals in the Environment
HI	Gezondheidsgevaren index
IPBES	Intergovernmental Science-Policy Platform on Biodiversity and Ecosystem Services
PEC	Predicted environmental concentration
PREMIER	Prioritization and Risk Evaluation of Medicines In the EnviRonment
RCF	Root concentration factor
RQ	Risicogedrag
RWZI	Rioolwaterzuiveringsinstallatie
TGD	Technical guide document
TMF	Trofische magnificatiefactor
TSCF	Transpiration stream concentration factor



## Samenvatting

Sinds 1990 is er een continue stijging in investeringen in ontwikkeling, productie, verkoop en consumptie van medicijnen. Naar schatting komt 70% van de toegediende actieve farmaceutische ingrediënten (APIs) in het milieu terecht. Dit onderzoek heeft tot doel het verkennen van mogelijkheden om het ePiE mode uit te breiden, als onderdeel van een blootstellingsmodel voor de terrestrische omgeving. Dit onderzoek, uitgevoerd in opdracht van de Radboud Universiteit, richt zich daarvoor op het onderzoeken van fysische, chemische, biologische processen en omgevingscondities die van invloed zijn op de accumulatie van actieve farmaceutische ingrediënten (APIs) in landbouwbodems, landbouwgewassen en terrestrische voedselketens.

Accumulatie van APIs in landbouwbodems en –gewassen is afhankelijk van de combinatie van stof- en bodemeigenschappen. De zuurgraad van de omgeving en de zuurdissociatieconstante van APIs zijn van invloed op de mobiliteit en reactiviteit van APIs en bepalen of ze in geïoniseerde toestand voorkomen. Daarnaast zijn de wateroplosbaarheid van een stof en de aanwezigheid van organische stof, kleimineralen en metaal(hydr)oxiden in de bodem van invloed op de accumulatie en biobeschikbaarheid in landbouwbodems. Opname en accumulatie in landbouwgewassen wordt naast de bodem- en stofeigenschappen beïnvloed door plantfysiologie, welke per plantensoort verschilt. Ook omgevingscondities zoals klimaatinvloeden (temperatuur en neerslag) zijn van invloed op de opname en accumulatie door landbouwgewassen. In de bodemmatrix hebben klimaatinvloeden en degradatieprocessen invloed op de mobiliteit, afbraak en accumulatie van APIs in de bodemmatrix. Fysisch-chemische eigenschappen van stoffen die een rol spelen bij bioaccumulatie zijn de n-octanol/water partitievoëfficiënt, ionisatie en wateroplosbaarheid.

Voor de accumulatie in landbouwbodems kan een reservoir-modelmatige benadering (volgens EMA) gebruikt worden als uitbreiding op het ePiE mode. Hierbij wordt gebruik gemaakt van dezelfde consumptiedata, in combinatie met aanvullende data over het periodiek uitrijden van zuiveringsslib of irrigatie met effluent op landbouwgronden. Om de opname en accumulatie van APIs door landbouwgewassen te modelleren vormt het plantopname model van Trapp een goede basis. De betrouwbaarheid van het model kan worden vergroot door uitgebreidere validatiestudies. Een model van de European Food Safety Authority, die accumulatie van gewasbeschermingsmiddelen beschrijft, lijkt toegepast te kunnen worden om de concentratie APIs in terrestrische voedselketens te modelleren. Met behulp van de Henderson-Hasselbalch-vergelijking kan de ongeïoniseerde en geïoniseerde fractie van stoffen berekend worden, waarmee bioaccumulatiemodellen voor neutrale stoffen uitgebreid kunnen worden en bruikbaar zijn om de accumulatie van ioniseerbare stoffen in terrestrische organismen te modelleren.

## Abstract

Since 1990, there has been a continuous increase in investments in the development, production, sales and consumption of medicines. It is estimated that 70% of the administered active pharmaceutical ingredients (APIs) end up in the environment. This study aims to explore possibilities to extend the ePiE model, as part of an exposure model for the terrestrial environment. This research, commissioned by Radboud University, focuses on the study of physical, chemical, biological processes and environmental conditions that influence the accumulation of active pharmaceutical ingredients (APIs) in agricultural soils, crops and terrestrial food chains.

Accumulation of APIs in agricultural soils and crops depends on the combination of physicochemical and soil properties. The acidity of the environment and the acid dissociation constant of APIs influence the mobility and reactivity of APIs and determine whether they occur in the ionized state. In addition, the water solubility of a substance and the presence of organic matter, clay minerals and metal (hydr)oxides in the soil influence the accumulation and bioavailability of APIs in agricultural soils. Uptake and accumulation in agricultural crops is influenced by plant physiology, in addition to soil and substance properties, which differs between plant species. Environmental conditions such as climatic influences (temperature and precipitation) also influence the uptake and accumulation by agricultural crops. In the soil matrix, climatic influences and degradation processes influence the mobility, degradation and accumulation of APIs in the soil matrix. Physicochemical properties of substances that play a role in bioaccumulation are the n-octanol / water partition coefficient, ionization and water solubility.

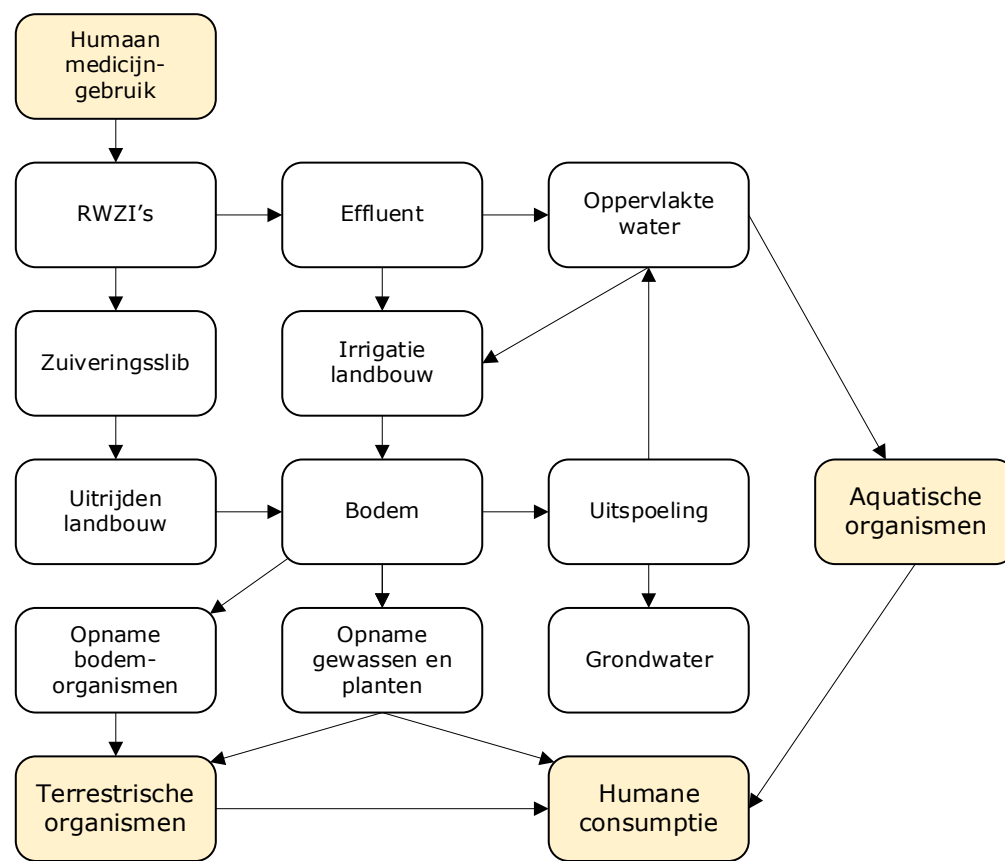
For the accumulation in agricultural soils, a reservoir model approach (according to EMA) can be used as an addition of the ePiE model. The same consumption data from ePiE is used for this model approach, in combination with additional data about the periodic application of sewage sludge or irrigation with effluent on agricultural land. The plant uptake model of Trapp provides a good basis for modelling the uptake and accumulation of APIs by agricultural crops. The reliability of the model can be increased by more extensive validation studies. A model from the European Food Safety Authority, which describes accumulation of crop protection agents, seems to be applicable to model the concentration of APIs in terrestrial food chains. Using the Henderson-Hasselbalch equation, the unionized and ionized fraction of substances can be calculated, which can be used to extend bioaccumulation models for neutral substances and can be used to model the accumulation of ionizable substances in terrestrial organisms.

## 1 Inleiding

Moderne geneeskunde en het gebruik van medicijnen zijn onlosmakelijk met elkaar verbonden. Medicijnen leveren een grote bijdrage aan de humane gezondheid in onze moderne samenleving (Carter et al., 2014). Volgens BIO Intelligence Service (BIO Intelligence Service, 2013) stijgen sinds 1990 de investeringen in de ontwikkeling, productie en verkoop van geneesmiddelen in de Europese Unie. De Europese markt voor medicijnen is sinds 1990 gegroeid van 48 miljard euro tot 172 miljard euro in 2007 (BIO Intelligence Service, 2013). Onder andere bevolkingsgroei, vergrijzing en verbeterde toegankelijkheid tot geneesmiddelen hebben bijgedragen aan een toename in medicijnconsumptie (aus der Beek et al., 2016). In dit licht zal volgens Carter et al. (2014) de medicijnconsumptie aankomende jaren verder toenemen.

Humane medicijnresten komen door excretie van urine en feces via het riool in effluent en zuiveringsslib van rioolwaterzuiveringsinstallaties (RWZI's) terecht (Petrie, Barden, & Kasprzyk-Hordern, 2015; Wu, Dodgen, Conkle, & Gan, 2015). Niet alle medicijnresten worden tijdens het zuiveringsproces afgebroken (Carter, Ryan, & Boxall, 2016a). Veel medicijnresten worden beperkt afgebroken in afvalwaterzuiveringsprocessen en zijn als gevolg aanwezig in het effluent en zuiveringsslib (Jelic et al., 2011). Het effluent van RWZI's vormt de meest omvangrijke bron van medicijnresten in het milieu op mondiaal niveau (Carter et al., 2014; Keerthanan, Jayasinghe, Biswas, & Vithanage, 2020). Een schematisch overzicht van bronnen en stofstroomroutes van medicijnresten naar het milieu is weergegeven in

figuur 1.



figuur 1 - Schematische weergave stofstroomroutes van medicijnresten naar het milieu

Medicijnresten zijn in dit onderzoek gedefinieerd als actieve farmaceutische ingrediënten (APIs) die worden gebruikt in medische context binnen de Europese Unie voor humane toepassingen. Sinds eind jaren '90 is er in toenemende mate aandacht voor APIs in het milieu en stijgt het aantal wetenschappelijke publicaties over dit onderwerp (aus der Beek et al., 2016). Dit is het gevolg van een sterke toename in het wereldwijde medicijngebruik, verbeterde meetmethoden en meetapparatuur die APIs aantonen in het milieu en de ecologische effecten die als gevolg van milieuverontreiniging zijn aangetoond in laboratoriumonderzoeken en veldstudies (aus der Beek et al., 2016).

## **1.1 Probleemstelling**

Naar schatting komt ongeveer 70% van de toegediende geneesmiddelen in het milieu terecht (Pino et al., 2015). De verontreiniging van het milieu met APIs kan verstrekende gevolgen hebben. Een voorbeeld van de potentiële milieueffecten die kunnen optreden als gevolg van verontreiniging met medicijnresten is de populatieafname van drie giersoorten in India, Nepal, Pakistan en Bangladesh (Prakash et al., 2005; Sathishkumar et al., 2020). Het aantal gieren is sterk afgenomen doordat gieren karkassen consumeren die zijn verontreinigd met residuen van het medicijn diclofenac (Oaks et al., 2004).

De introductie van APIs in de terrestrische omgeving via verontreinigd effluent en zuiveringsslib brengt dus potentiële milieurisico's met zich mee. Via directe blootstelling van de landbouwbodem kunnen APIs zich verspreiden in het terrestrische milieu door opname door dieren en planten. Daarnaast kan het consumeren van landbouwgewassen, verontreinigd met APIs, humane gezondheidsrisico's met zich meebrengen. Inzicht waar APIs accumuleren tot ecologisch relevante concentraties is nodig om adequate maatregelen te nemen om milieueffecten te voorkomen.

Factoren zoals wateroplosbaarheid, de zuurdissociatieconstante en de aanwezigheid van organische stof in de bodem beïnvloeden het gedrag van deze stoffen in het milieu, wat leidt tot verschillen in ruimtelijke verdeling, biobeschikbaarheid en (bio)accumulatie (Carter et al., 2014; European Medicines Agency [EMA], 2018; Petrie et al., 2015; Worth, Netzeva, & Patlewicz, 2007). Het is echter niet mogelijk om alle actieve stoffen uit medicijnresten te monitoren in het milieu en de invloed van ervan te bepalen op mens, plant en dier (Oldenkamp et al., 2018; Wu et al., 2015). Een dergelijke onderzoeksinspanning vraagt een onrealistische en niet voorhanden zijnde capaciteit. Het te onderzoeken probleem, het inzichtelijk maken waar APIs accumuleren tot concentraties waardoor milieueffecten kunnen optreden, vraagt daarom een andere aanpak. Dit onderzoek richt zich op het uitbreiden van een accumulatie-voorspellend model voor de terrestrische omgeving welke in volgende paragrafen verder wordt toegelicht.

## **1.2 Achtergrondinformatie en onderzoekopzet**

Een belangrijk proces om de milieu- en gezondheidsrisico's van medicijnresten in te schatten is het uitvoeren van een risicobeoordeling. Sinds 2006 vereist de EMA (Europees Medicijn Agentschap) dat alle medicijnen en actieve farmaceutische stoffen worden onderzocht op potentiële milieurisico's voordat ze op de Europese markt zijn toegestaan (EMA, 2018). Op dit moment zijn er meer dan 4.000 APIs in gebruik waarvan er ruim 1.500 voor 2006 op de markt zijn gebracht zonder milieurisicobeoordeling (Boxall et al., 2012).

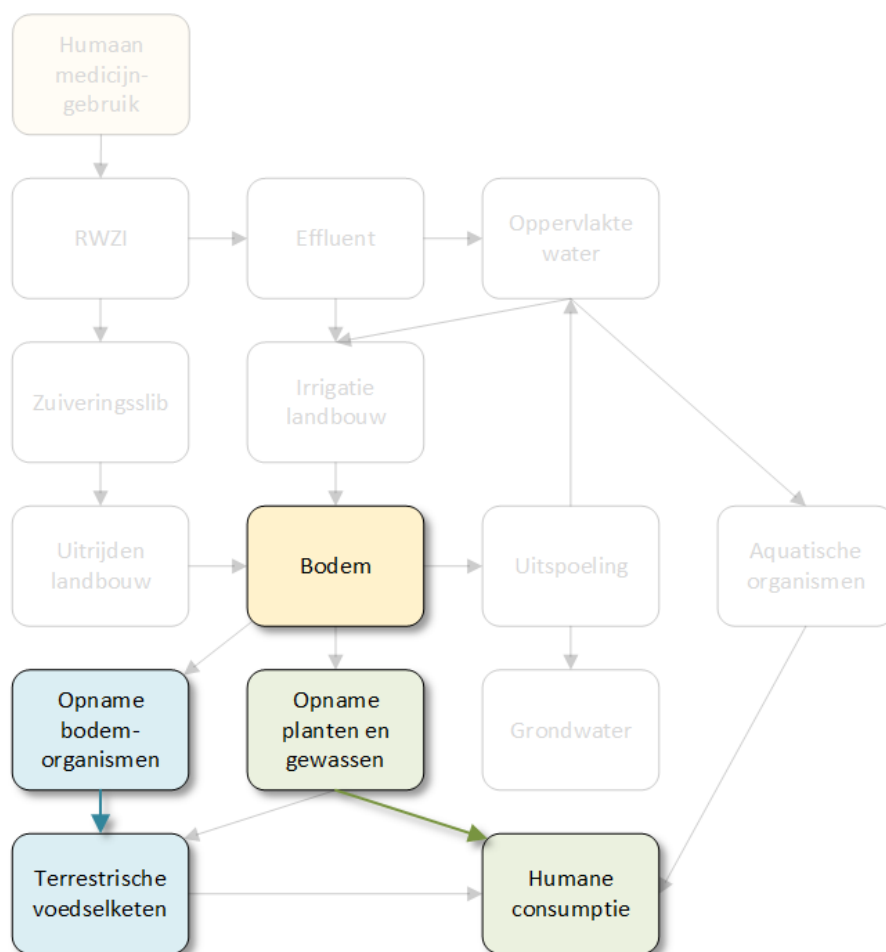
In deze context beschrijven Oldenkamp et al. (2018) de behoefte aan een voorspellend blootstellingsmodel dat helpt in het prioriteren van de monitorinspanningen en de risicobeoordeling robuuster maakt. In een internationaal samenwerkingsverband is het ePiE mode (exposure to Pharmaceuticals in the Environment) ontwikkeld dat op basis van regionale medicijnconsumptiedata de concentratie van deze stoffen in Europese oppervlaktewateren en sedimenten kan voorspellen (Oldenkamp et al., 2018). In dit model zijn processen zoals de excretie van medicijnresten via urine en ontlasting, de verwijdering van medicijnresten in RWZI's en verspreiding in oppervlaktewateren opgenomen (Oldenkamp et al., 2018).

ACTIEVE FARMACEUTISCHE INGREDIËNTEN IN HET MILIEU; EEN PROCESBESCHRIJVING OM ACCUMULATIE IN LANDBOUWBODEMS, LANDBOUWGEWASSEN EN TERRESTRICHE VOEDSELKETENS TE MODELLEREN.

In 2020 start een nieuw samenwerkingsproject genaamd PREMIER (*Prioritization and Risk Evaluation of Medicines In the EnviRonment*). Doelstelling van het PREMIER-project is het opzetten van een beoordelingssysteem zonder grootschalige metingen uit te voeren (European Commission [EC], 2020). Volgens Burns, Thomas-Oates, Kolpin, Furlong, & Boxall (2017) genieten dergelijke kwantitatieve methoden om risico's te beoordelen de voorkeur. Middels deze risicobeoordelingsmethoden worden stoffen die weinig tot geen kans hebben om te accumuleren tot ecologisch relevante concentraties uitgesloten van onderzoeksinspanning. Kwantitatieve risicobeoordeling is daarnaast geschikt voor hotspot identificatie en het gericht treffen van mitigerende maatregelen op basis van scenario analyses (Oldenkamp et al., 2018).

Eén van de onderzoeksactiviteiten binnen het PREMIER-project richt zich op het onderzoeken van uitbreidingsmogelijkheden voor het ePiE mode binnen de terrestrische omgeving, gericht op de accumulatie van APIs in landbouwbodems, landbouwgewassen en terrestrische voedselketens. Deze drie richtingen worden in dit onderzoek nader onderzocht. figuur 2 geeft, op basis van

figuur 1, de drie aandachtsgebieden van de onderzoeksopzet aan waarbij goed zichtbaar is hoe deze richtingen op elkaar aansluiten.



figuur 2 - Schematische weergave onderzoeksrichtingen terrestrische omgeving.

ACTIEVE FARMACEUTISCHE INGREDIËNTEN IN HET MILIEU; EEN PROCESBESCHRIJVING OM ACCUMULATIE IN LANDBOUWBODEMS, LANDBOUWGEWASSEN EN TERRESTRICHE VOEDSELKETENS TE MODELLEREN.

### 1.2.1 Landbouwbodems

RWZI's kunnen via twee stofstromen verontreiniging introduceren in het milieu: via effluent en zuiveringsslib. Zoals in figuur 1 weergegeven vormen irrigatie met verontreinigd effluent en het uitrijden van verontreinigd zuiveringsslib belangrijke stofstroomroutes van APIs naar het terrestrische milieu in Europa en op mondiale schaal (Barbagli, Jensen, Raza, Schüth, & Rossetto, 2019; Bertin, Yates, & Petrie, 2020). Het gebruik van effluent voor irrigatie neemt vooral toe in semi-aride gebieden zoals het Middellandse Zeegebied (Grossberger, Hadar, Borch, & Chefetz, 2014). Toenemende droogte als gevolg van klimaatverandering, voornamelijk in gebieden die al met droogte kampen, verklaart het toenemende gebruik van effluent voor irrigatiedoeleinden op mondiale schaal (Lees, Fitzsimons, Snape, Tappin, & Comber, 2016). Naast irrigatie leidt ook het gebruik van zuiveringsslib tot API-verontreiniging van landbouwgronden (Li, 2014). Vanuit een circulaire economisch perspectief is het gebruik van zuiveringsslib als meststof goed te verklaren (Wu et al., 2015). Zowel irrigatie met verontreinigd water als bemesting met verontreinigde zuiveringsslib vormen belangrijke en omvangrijke stofstromen van APIs naar landbouwbodems in Europa, hoewel er verschillen zijn per EU-lidstaat in het gebruik van effluent en zuiveringsslib op landbouwgronden. Als voorbeeld is het gebruik van zuiveringsslib als meststof op landbouwgronden in Nederland sinds 1995 beëindigd (Compendium voor de Leefomgeving, 2020) terwijl in Spanje, Engeland en Frankrijk het gebruik van zuiveringsslib als meststof zeer gangbaar is (Stichting Toegepast Onderzoek Waterbeheer, 2019).

Om de accumulatie van APIs in de bodemmatrix te kunnen voorspellen is het begrijpen van de processen en factoren die leiden tot accumulatie van groot belang. Het kunnen voorspellen van accumulatie tot ecologisch relevante waarden vormt immers de basis waar de risicobeoordeling op rust (Borgman & Chefetz, 2013; Burns et al., 2017; Kočárek et al., 2016; Monteiro & Boxall, 2009). Het onderzoek naar APIs en hun gedrag in het milieu is complex. Ionisatie en andere processen die plaatsvinden in de bodem vragen nadere duiding t.a.v. de invloed die deze processen hebben op het gedrag van APIs (Wu et al., 2015). Kennis over fysisch-chemische eigenschappen van verschillende grondsoorten en hun invloed op en interactie met APIs in de bodemmatrix zijn essentieel voor het voorspellen van accumulatie maar relatief beperkt onderzocht (Wu et al., 2015). Ook de processen die bijdragen aan degradatie van APIs en leiden tot halfwaardetijden in de bodemmatrix zijn deels onbekend (Monteiro & Boxall, 2009; Petrie et al., 2015).

### 1.2.2. Landbouwgewassen

Vanuit de bodemmatrix kunnen APIs worden opgenomen door landbouwgewassen. Het gedrag van APIs wordt enerzijds beïnvloed door de stofeigenschappen van de API zoals de chemische structuur en wateroplosbaarheid (Wu et al., 2015). Anderzijds wordt het gedrag van APIs beïnvloed door omgevingscondities zoals temperatuur, en de eigenschappen van de bodemmatrix zoals het organische stofgehalte, de zuurgraad en enzymen die bijdragen aan opname in planten (Carter et al., 2014; Wu et al., 2015).

Afhankelijk van deze stofeigenschappen, biologische processen en omgevingscondities kunnen APIs worden opgenomen door landbouwgewassen en accumuleren (Wu et al., 2015). De processen die bijdragen aan de biobeschikbaarheid van APIs in de bodem zijn daarbij van grote invloed. Er is nog weinig bekend over de processen die leiden tot opname van APIs door planten. Ook transformatie van APIs na opname is onderbelicht terwijl dit naar verwachting invloed heeft op de opname en verdeling in onder andere eetbare delen van planten (Wu et al., 2015). Er is tot slot nog beperkt onderzoek gedaan naar de gezondheidseffecten van het consumeren van gewassen die verbouwd zijn op landbouwgronden, verontreinigd met APIs uit zuiveringsslib en/of effluent (Keerthanan et al., 2020).

### 1.2.3. Terrestrische voedselketens

Het lot en het gedrag van de meeste APIs in het terrestrische milieu zijn slecht gekarakteriseerd en als gevolg is het begrip van de risico's voor terrestrische organismen beperkt (Shore et al., 2014). Het genereren van inzicht in de wijze waarop opname van APIs door terrestrische ongewervelde organismen uit bodems plaatsvindt is een reële behoefte. Met het inzichtelijk maken van de belangrijkste factoren die opname door deze organismen beïnvloeden, is een eerste stap in de ontwikkeling van een opnamemodellering voor gebruik bij milieurisicobeoordeling (Carter, Ryan, & Boxall, 2016b).

ACTIEVE FARMACEUTISCHE INGREDIËNTEN IN HET MILIEU; EEN PROCESBESCHRIJVING OM ACCUMULATIE IN LANDBOUIWBODEMS, LANDBOUIWGEWASSEN EN TERRESTRISCHE VOEDSELKETENS TE MODELLEREN.

APIs in het milieu kunnen tot ecotoxicologische effecten leiden, zoals de afname van het aantal gieren die een te hoge concentratie diclofenac binnenkregen. Volgens Shore et al. (2014) zijn toppredatoren vatbaar voor geneesmiddelen die bioaccumuleren. De blootstellingsroutes voor hogere gewervelde dieren zijn divers en niet geheel inzichtelijk (Shore et al., 2014). Hoewel de potentiële impact van APIs op ongewervelde dieren intensief is onderzocht, moeten de blootstellingsrisico's voor hogere gewervelde dieren nog grotendeels in kaart worden gebracht (Shore et al., 2014).

Meer kennis over de accumulatie van APIs in terrestrische voedselketens is naast direct milieubelang ook van groot economische en maatschappelijk belang. Kleine organismen zoals bijen spelen een belangrijke rol in het bestuiven van planten en gewassen en vervullen een belangrijke ecosysteemfunctie (IPBES, 2018). Regenwormen en andere bodemdieren nemen deel aan verschillende belangrijke functies zoals afbraak en begraven van organisch materiaal en andere componenten (Courtois et al., 2019). APIs in het milieu kunnen deze functies verstoren met potentieel grote effecten op ecosystemendiensten als gevolg (van Leeuwen & Vermeire, 2007). Regenwormen vertegenwoordigen 60-80% van de bodembiomassa en zijn geschikt voor het identificeren van locaties waarop verontreinigende stoffen in voedselketens terechtkomen, met name door de bijdragen van slib (Bergé & Vulliet, 2015). Dit onderdeel van het onderzoek richt zich daarom op API-accumulatie in de trofische keten: bodem → worm → wormetende vogel. Aan het begin van de 21<sup>ste</sup> eeuw is bewezen dat vogels geschikte dieren zijn om de gezondheid van het milieu te voorspellen en voetafdrukken van milieuverontreinigende stoffen op te sporen (Abbasi, Malik, Frantz, & Jaspers, 2016). Desondanks zijn er weinig gegevens over gevolgen van bioaccumulatie van APIs bij vogels bekend (Shore et al., 2014).

In dit onderzoek wordt de huidige kennis over processen en omgevingscondities die invloed hebben op accumulatie van APIs in landbouwbodems, landbouwgewassen en terrestrische voedselketens samengebracht.

### **1.3 Onderzoeksdoelstelling en afbakening**

Het doel van dit onderzoek is het verkennen van mogelijkheden om het ePiE mode uit te breiden voor de terrestrische omgeving, specifiek gericht op landbouwbodems, landbouwgewassen en een voedselketen. Om adequaat de accumulatie van APIs in het milieu te kunnen voorspellen is kennis nodig over de processen die mobiliteit en accumulatie van APIs beïnvloeden. De nadruk ligt daarom op het identificeren van fysische, chemische, biologische processen en omgevingscondities die van invloed zijn op de accumulatie van actieve farmaceutische ingrediënten (APIs) in landbouwgronden, landgewassen en terrestrische voedselketens. De geïdentificeerde processen en omgevingscondities dienen als input voor een model dat accumulatie van APIs in landbouwbodems, landbouwgewassen en terrestrische voedselketens op representatieve wijze kan voorspellen. Kennis over de invloed van natuurwetenschappelijke processen en omgevingscondities op accumulatie dragen op deze wijze bij aan de door Oldenkamp et al. (2018) beschreven doelstelling: Het ontwerpen van een voorspellend blootstellingsmodel dat helpt in het prioriteren van de monitoringspanningen en de risicobeoordeling robuuster maakt. De analyse in dit onderzoeksrapport dient als verkenning van de mogelijkheden om het ePiE mode uit te breiden in lijn met het PREMIER-project om risicobeoordeling mogelijk te maken zonder het uitvoeren van grootschalige metingen.

In dit onderzoek is de stofstroom van veehouderijen naar de bodemmatrix via bemesting niet meegenomen. De focus in dit onderzoek ligt op APIs voor humaan gebruik binnen de Europese Unie.

Als bodemtype is gekozen voor landbouwbodems omdat deze, zoals weergegeven in figuur 1, op directe wijze worden blootgesteld aan API-verontreiniging door irrigatie en bemesting (Barbagli et al., 2019; Bertin et al., 2020). Vanuit dit bodemcompartiment is er directe relatie met API-verontreiniging in landbouwgewassen en bodemorganismen. Verontreinigde landbouwgewassen zorgen ervoor dat APIs beschikbaar komen voor humane consumptie (Wu et al., 2015). Regenwormen spelen een centrale rol in terrestrische voedselketens vanwege hun overvloed, hun relatief grote omvang in vergelijking met andere ongewervelde bodemdieren, en het feit dat ze een groot deel uitmaken van het dieet van veel gewervelde soorten (Jager, 1998).

ACTIEVE FARMACEUTISCHE INGREDIËNTEN IN HET MILIEU; EEN PROCESBESCHRIJVING OM ACCUMULATIE IN LANDBOUIWBODEMS, LANDBOUIWGEWASSEN EN TERRESTRISCHE VOEDSELKETENS TE MODELLEREN.

Naast bovenstaande afbakening zijn er op verzoek van de opdrachtgever, Radboud Universiteit Nijmegen, zoveel mogelijk factoren van invloed op accumulatie opgenomen in dit onderzoek. Er is daarom geen verdere scheiding aangebracht welke APIs, bodemsoorten of landbouwgewassen in dit onderzoek zijn opgenomen. Dit resulteert in een brede analyse van factoren die invloed hebben op accumulatie in landbouwbodems, landbouwgewassen en terrestrische voedselketens. De verkenning van mogelijkheden om het ePiE mode uit te breiden is als gevolg breed toepasbaar en theoretische van karakter.

## **1.4 Vraagstelling**

De centrale vraag in dit onderzoeksrapport is: Welke fysische, chemische en biologische processen en omgevingscondities zijn van invloed op de accumulatie van actieve farmaceutische ingrediënten (APIs) en op welke wijze kunnen deze processen en condities worden verwerkt in een accumulatie-voorspellend model voor landbouwbodems, landbouwgewassen en terrestrische voedselketens?

Om deze vraag te beantwoorden zijn een drietal deelvragen geformuleerd, overeenkomstig met de onderzoeksopzet:

1. Welke fysische, chemische en biologische processen en omgevingscondities zijn van invloed op de accumulatie van actieve farmaceutische ingrediënten (APIs) in landbouwbodems te voorspellen en kunnen dienen als input voor een blootstellingsmodel?
2. Welke fysische, chemische en biologische processen en omgevingscondities zijn van invloed op de blootstelling van mensen aan actieve farmaceutische ingrediënten (APIs) via landbouwgewassen te voorspellen die kunnen dienen als input voor een blootstellingsmodel?
3. Welke fysische, chemische en biologische processen en omgevingscondities zijn van invloed op accumulatie van actieve farmaceutische ingrediënten (APIs) in de terrestrische voedselketens te voorspellen en kunnen dienen als input voor een blootstellingsmodel?

## **1.5 Kenmerken resultaten**

Dit onderzoek leidt tot een overzicht van fysische, chemische en biologische processen en omgevingscondities die van invloed zijn op accumulatie van APIs in landbouwbodems, landbouwgewassen en terrestrische voedselketens. De factoren die van invloed op accumulatie worden per compartiment beschreven in een procesbeschrijving. Op basis van deze procesbeschrijvingen volgt een analyse waarin wordt gepresenteerd op welke wijze de factoren van invloed op API-accumulatie kunnen dienen als input voor een blootstellingsmodel.

De resultaten van het onderzoek worden in dit adviesrapport gepresenteerd. Daarnaast vindt er op 21 januari 2021 een presentatie van de onderzoeksresultaten plaats. Namens de opdrachtgever, Radboud Universiteit Nijmegen, zal prof. dr. Ad Ragas aanwezig zijn bij deze presentatie.

De breed toepasbare en theoretische analyse in dit adviesrapport biedt aanknopingspunten voor verder onderzoek, gericht op accumulatie van APIs in het terrestrische milieu. Een overzicht van aanbevelingen en suggesties voor vervolgonderzoek wordt gepresenteerd in hoofdstuk 5 van dit onderzoek.



## 2 Methode

De uitvoering van dit kwalitatieve onderzoek is gebaseerd op systematisch literatuuronderzoek. Naast de resultaten uit het systematisch literatuuronderzoek zijn ook artikelen gebruikt die als referentie zijn gebruikt in de artikelen uit het systematisch literatuuronderzoek. De gebruikte procedures en gestelde criteria bij dit literatuuronderzoek is per deelvraag beschreven in de volgende paragrafen.

### 2.1 Literatuuronderzoek landbouwbodems

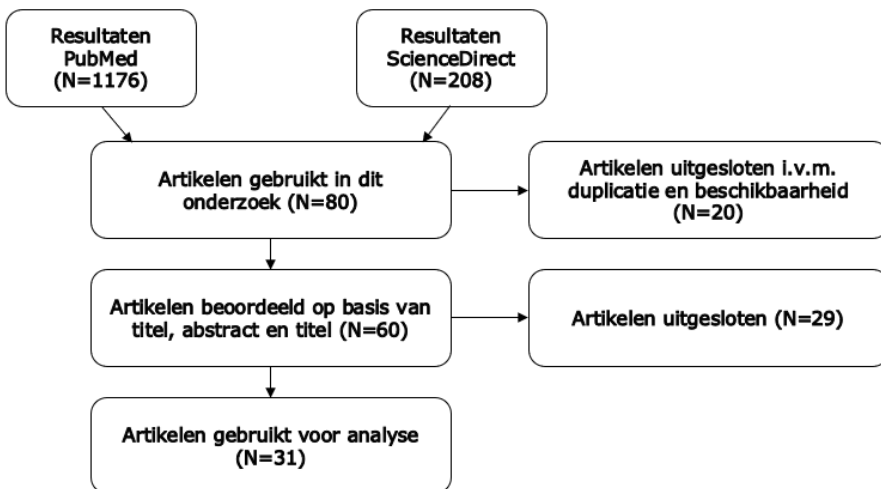
De eerste deelvraag van dit onderzoek richt zich op de fysische, chemische en biologische processen en omgevingscondities die API-accumulatie in landbouwbodems beïnvloeden. Bij het uitvoeren van het literatuuronderzoek is gebruik gemaakt van twee gerenommeerde wetenschappelijke databases: 'ScienceDirect' en 'PubMed'.

#### 2.1.1. Inclusiecriteria ter beoordeling van abstracts

Om het betreffende artikel te gebruiken in dit onderzoek, gebaseerd op titel, abstract en keywords, moet het artikel voldoen aan één van de twee vooraf bepaalde inclusiecriteria: Ten eerste of het artikel inzicht geeft in processen in de bodem, stoffeigenschappen en omgevingscondities die van invloed zijn op het gedrag van APIs in de bodemmatrix. Ten tweede of er mogelijkheden worden geschetst voor het gebruik van modellen en/of parameters om voorspellingen te doen t.a.v. accumulatie en/of gedrag van APIs in de bodemmatrix.

#### 2.1.2 Resultaten systematisch literatuuronderzoek

De zoekopdrachten in beide databases, met de gebruikte zoektermen en criteria, leverden 1.384 artikelen als resultaat. 80 van de 1384 artikelen zijn beoordeeld op basis van titel, abstract en keywords. Na controle bleken 17 artikelen dubbel voor te komen in de geselecteerde artikelen en waren 3 artikelen niet beschikbaar via de bibliotheek van de Open Universiteit of via open bronnen zoals Google Scholar. 29 van de 80 artikelen bleken niet te voldoen aan de vooraf bepaalde inclusiecriteria waardoor er 31 artikelen zijn gebruikt voor het beantwoorden van deelvraag 1 in dit onderzoek (figuur 3).



figuur 3 - Resultaten literatuuronderzoek deelvraag 1

## 2.2 Literatuuronderzoek landbouwgewassen

De tweede deelvraag van dit onderzoek richt zich op de fysische, chemische en biologische processen en omgevingscondities die opname en accumulatie van APIs in landbouwgewassen beïnvloeden. Bij het uitvoeren van het literatuuronderzoek is gebruik gemaakt van twee gerenommeerde wetenschappelijke databases: 'Web of Science' en 'PubMed'.

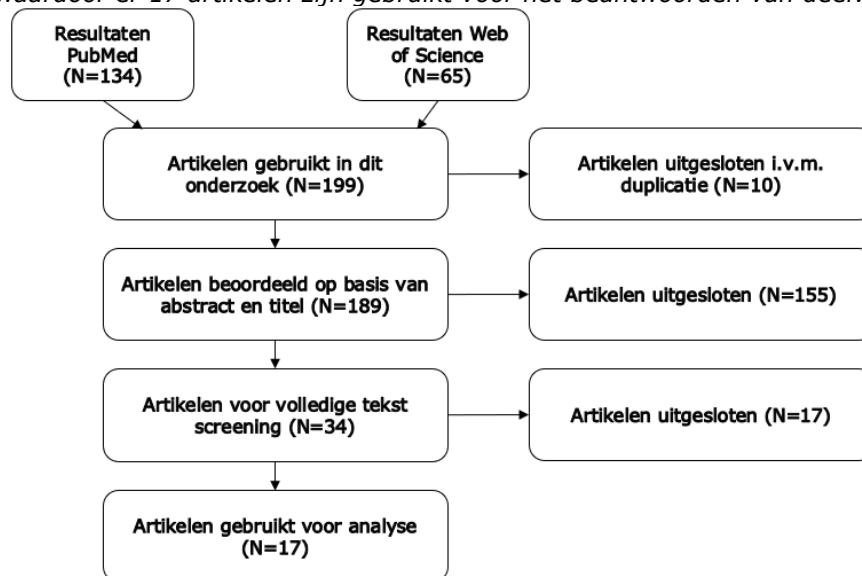
### 2.2.1 Inclusiecriteria ter beoordeling van abstracts

Om het betreffende artikel te gebruiken in dit onderzoek, gebaseerd op titel en abstract, moet het artikel voldoen aan de vooraf bepaalde inclusie- en exclusiecriteria:

- Artikelen zijn meegenomen in dit onderzoek als ze gericht zijn op de bepaling van de concentratie APIs in landbouwgewassen en de humane gezondheidseffecten als gevolg van blootstelling aan APIs via landbouwgewassen.
- Artikelen zijn meegenomen in dit onderzoek als ze gericht zijn op stofeigenschappen, omgevingscondities of plant fysiologische eigenschappen die van invloed zijn op de opname en accumulatie van APIs in gewassen. De uitvoering van dit onderzoek berust grotendeels op de tips van de opdrachtgever, waarbij voor de plantopname modellen is in eerste instantie gekeken naar de artikelen van S. Trapp (Franco, Fu, & Trapp, 2009; Trapp, 2004, 2009; Trapp & Matthies, 1995) geïnccludeerd. In deze artikelen worden modellen gepresenteerd over de opname en accumulatie van stoffen in planten. D.m.v. de sneeuwbalmethode zijn de artikelen die gericht zijn op stofeigenschappen en planteigenschappen gebruikt.
- Artikelen zijn niet meegenomen in dit onderzoek als ze gericht zijn op gewasgebruik voor medische eigenschappen, genetische modificatie tegen negatieve effecten van micro-organismen, bio-olie, medicijnvervanger, verzorgingsproducten of voedselverrijking. Ook artikelen gericht op zware metalen, pesticiden, extractiemethoden en onderzoek naar plantenextracten voor toepassingen in de (homeopathische) gezondheidszorg zijn uitgesloten.

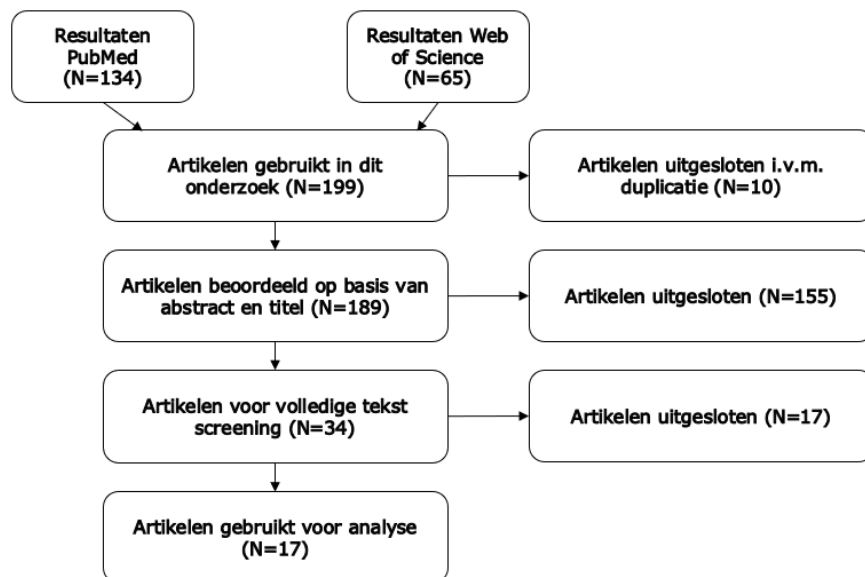
### 2.2.2 Resultaten systematisch literatuuronderzoek

De zoekopdrachten in beide databases, met de gebruikte zoektermen en criteria, leverden 199 artikelen als resultaat. Na verwijderen van duplicaten (10 artikelen) zijn de artikelen beoordeeld op basis van titel en abstract. 172 van de 189 artikelen bleken niet te voldoen aan de vooraf bepaalde inclusiecriteria waardoor er 17 artikelen zijn gebruikt voor het beantwoorden van deelvraag 2 in dit onderzoek (



figuur 4).

ACTIEVE FARMACEUTISCHE INGREDIËNTEN IN HET MILIEU; EEN PROCESBESCHRIJVING OM ACCUMULATIE IN LANDBOUWBODEMS, LANDBOUWGEWASSEN EN TERRESTRISCHE VOEDSELKETENS TE MODELLEREN.



figuur 4 - Resultaten literatuuronderzoek deelvraag 2.

## 2.3 Literatuuronderzoek terrestrische voedselketens

De derde deelvraag van dit onderzoek richt zich op de fysische, chemische en biologische processen en omgevingscondities die opname en accumulatie in terrestrische organismen beïnvloeden. Bij het uitvoeren van het literatuuronderzoek is gebruik gemaakt van drie gerenommeerde wetenschappelijke databases: 'Web of Science', 'ScienceDirect' en 'PubMed'.

### 2.3.1 Inclusiecriteria ter beoordeling van abstracts

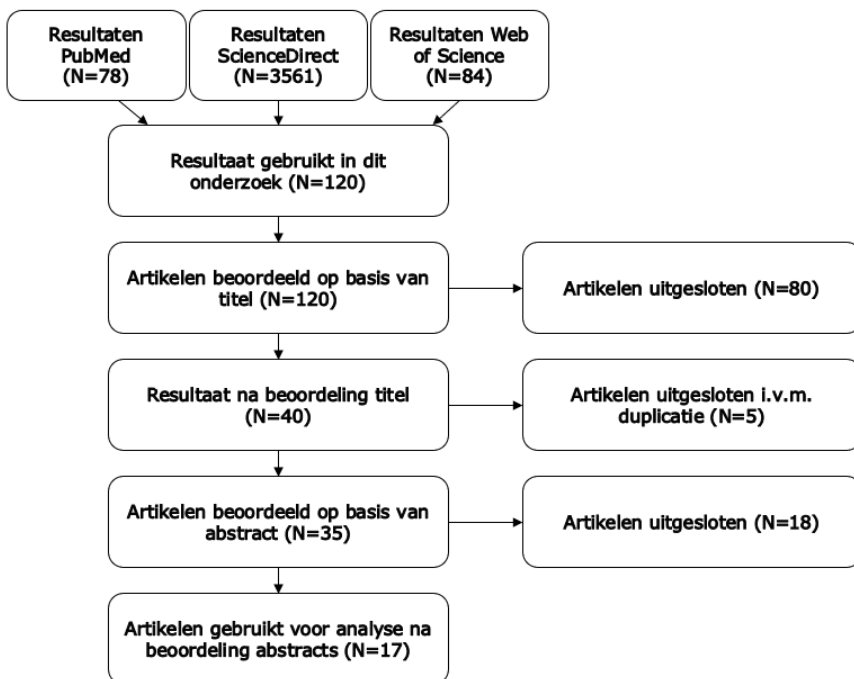
Om het betreffende artikel te gebruiken in dit onderzoek, gebaseerd op titel en abstract, moet het artikel voldoen aan de vooraf bepaalde inclusie- en exclusiecriteria: het artikel moet informatie verschaffen over fysische, chemische of biologische processen die van invloed zijn op de bioaccumulatie van stoffen in terrestrische organismen. Artikelen over de bioaccumulatie van zware metalen zijn niet meegenomen in dit onderzoek.

### 2.3.2 Resultaten systematisch literatuuronderzoek

De zoekopdrachten, met de gebruikte zoektermen en criteria, leverden 3.723 artikelen als resultaat.

120 zijn beoordeeld op basis van titel waarna 80 artikelen zijn uitgesloten. De 40 overgebleven artikel bevatten 5 duplicaten. Na beoordeling van de 35 overgebleven artikelen op basis van abstract zijn 17 artikelen gebruikt in dit onderzoek. Vervolgens is veel informatie voor het beantwoorden van deze deelvraag gevonden door het opzoeken van referenties die zijn gebruikt in de artikelen uit het literatuuronderzoek (figuur 5).

ACTIEVE FARMACEUTISCHE INGREDIËNTEN IN HET MILIEU; EEN PROCESBESCHRIJVING OM ACCUMULATIE IN LANDBOUIWBODEMS, LANDBOUIWGEWASSEN EN TERRESTRIISCHE VOEDSELKETENS TE MODELLEREN.



figuur 5 - Resultaten literatuuronderzoek deelvraag 3.

Een meer gedetailleerd overzicht van het systematische literatuuronderzoek is beschreven in de werkpakketten welke zijn opgenomen in bijlage B van dit adviesrapport.

## 2.4 Verkenning van modelmatige toepassingen

Het tweede deel van dit onderzoek richt zich op welke wijze de fysische, chemische en biologische processen en omgevingscondities kunnen dienen als input voor een blootstellingsmodel. Vanwege de beperkt beschikbare tijd voor dit onderzoek is het niet mogelijk om een evaluatieraamwerk te ontwerpen waarlangs bestaande modellen per compartiment worden geanalyseerd en beoordeeld. In dit onderzoek is, in lijn met het advies van de opdrachtgever, middels een beperkt aantal modelmatige benaderingen verkend op welke wijze API-accumulatie voor de terrestrische omgeving verwerkt kan worden in een model. Op deze wijze worden mogelijkheden gepresenteerd op welke wijze het ePiE mode uitgebreid kan worden voor de terrestrische omgeving, gericht op landbouwbodems, landbouwgewassen en voedselketens. Per deelvraag worden in de volgende paragrafen de gebruikte methoden toegelicht.

### 2.4.1 Gebruik modellen landbouwbodems

Om te verkennen op welke wijze de factoren van invloed op API-accumulatie in landbouwbodems gemodelleerd kunnen worden zijn op advies van de opdrachtgever twee benaderingen uitgewerkt.

Ten eerste is een reservoir-modelmatige benadering uitgewerkt voor accumulatie van APIs in de bodemmatrix, in lijn met Europese richtlijndocumenten van de EMA en ECHA. Beide richtlijnen bevatten overwegingen en aanbevelingen voor een stapsgewijze risicobeoordeling, gebaseerd op fysisch-chemische en ecotoxische eigenschappen van een stof. Bij het uitwerken van deze bandering is gebruik gemaakt van:

1. EMA: Guideline on the environmental risk assessment of medicinal products for human use (EMA, 2018).
2. ECHA (2016): Guidance on information requirements and Chemical Safety Assessment; Chapter R16: Environmental exposure assessment.

ACTIEVE FARMACEUTISCHE INGREDIËNTEN IN HET MILIEU; EEN PROCESBESCHRIJVING OM ACCUMULATIE IN LANDBOUWBODEMS, LANDBOUWGEWASSEN EN TERRESTRISCHE VOEDSELKETENS TE MODELLEREN.

De tweede benadering is gebaseerd op artikelen uit het systematische literatuuronderzoek waar verwezen wordt naar mogelijkheden om de PEC (predicted environmental concentration) te bepalen door het berekenen van de distributiecoëfficiënt. In dit onderzoek is gekozen om de modelmatige aanpak van Franco, Fu, & Trapp (2009) en Franco & Trapp (2008) toe te lichten. Naast de evaluatie van deze modelmatige aanpak door Li, Carter, & Boxall (2020), een resultaat van het systematische literatuuronderzoek, is door de opdrachtgever verwezen naar deze benadering als goed aanknopingspunt om de accumulatie van APIs in de bodemmatrix te voorspellen.

#### **2.4.2 Gebruik modellen landbouwgewassen**

Om te verkennen op welke wijze de factoren van invloed op API-accumulatie en opname in landbouwgewassen gemodelleerd kunnen worden zijn op advies van de opdrachtgever de artikelen van Stefan Trapp (Franco et al., 2009; Trapp, 2004, 2009; Trapp & Matthies, 1995) gebruikt. In deze artikelen worden onderzoeken en modellen gepresenteerd over de opname en accumulatie van stoffen, waaronder APIs, in planten en bodems.

#### **2.4.3 Gebruik modellen terrestrische voedselketen**

Om te verkennen op welke wijze de factoren van invloed op API-accumulatie en opname door terrestrische organismen gemodelleerd kunnen worden zijn de volgende bronnen geraadpleegd:

1. European Chemicals Agency (ECHA): Guidance on information requirements and Chemical Safety Assessment; Chapter R16: Environmental exposure assessment (ECHA, 2016).
2. Risk Assessments of Chemicals: an introduction (van Leeuwen & Vermeire, 2007).
3. Resultaten van het systematische literatuuronderzoek, gericht op modelmatige toepassingen om de bioaccumulatie van verontreiniging te modelleren in terrestrische voedselketens.

## 3 Resultaten

Dit hoofdstuk beschrijft de resultaten. In het eerste deel worden de stofeigenschappen, bodemeigenschappen, planteigenschappen, omgevingscondities en de terrestrische voedselketens beschreven. In het tweede deel wordt meer ingegaan op verschillende modellen die kunnen dienen als input voor een accumulatie-voorspellend model.

### 3.1 Stofeigenschappen

Fysisch-chemische eigenschappen, zoals molecuulgrootte en polariteit, zijn van invloed op het gedrag van APIs (de Santiago-Martín et al., 2020; Li, 2014; Tolić, Mutavdžić Pavlović, Židanić, & Runje, 2019) en spelen een rol bij de biologische beschikbaarheid (Sijm, Kraaij, & Belfroid, 2000). Biobeschikbare APIs kunnen in de voedselketen terecht komen en accumuleren. Wateroplosbaarheid, n-octanol/water partitie-coëfficiënt en partitie-coëfficiënt organische koolstof zijn fysisch-chemische eigenschappen die een rol spelen bij bioaccumulatie (ECHA, 2017a). Ionisatie kan de toxiciteit, gedrag in het milieu en het gedrag in en van organismen beïnvloeden (EC, 2018). De fysisch-chemische eigenschappen worden in de volgende paragrafen kort toegelicht.

#### 3.1.1 n-octanol/water partitiecoëfficiënt

De n-octanol/water partitiecoëfficiënt ( $K_{ow}$ ) wordt veelvuldig gebruikt als parameter om de mate van hydrofobiciteit van een stof weer te geven (ECHA, 2016). De  $K_{ow}$  is de concentratieverhouding die Jager (1998) definieert als de concentratie in octanolfase (mol L<sup>-1</sup> octanol), gedeeld door de concentratie in de waterfase (mol L<sup>-1</sup> water). Hydrofobe stoffen lossen goed op in octanol. De octanolfase representeert het vetweefsel van organismen:

$$K_{ow} = \frac{C_{octanol}}{C_{water}} \quad \text{vergelijking 1}$$

$K_{ow}$ -waarden voor organische verbindingen variëren van 10<sup>-4</sup> tot 10<sup>8</sup>. Een hogere log  $K_{ow}$  (>5) betekent een sterker hydrofoob karakter (ECHA, 2016; Li, 2014) met als gevolg gemakkelijke bioaccumulatie in het vetweefsel (Hermens, de Bruijn, & Brooke, 2013). De  $K_{ow}$  is goed toepasbaar bij neutrale en niet-polaire organische verbindingen (Hermens et al., 2013). Voor zuren en basen die één proton kunnen doneren of accepteren, zijn niet-geïoniseerde en geïoniseerde fracties van belang.

#### 3.1.2 Ionisatie

APIs zijn over het algemeen hydrofiel en ioniseren bij een bepaalde zuurgraad. De stof krijgt hierdoor andere fysio-chemische eigenschappen. Door de veranderde zuurgraad kunnen zowel de toxiciteit als de accumulatie veranderen. Het percentage ioniserende APIs ligt tussen 62,9-95% (Karlsson, Marshall, Gouin, & Boxall, 2016; Manallack, 2007, 2009; Rendal, Kusk, & Trapp, 2011). Ioniserende stoffen zijn gedefinieerd als zuren, basen, zwitterionen en amfoteren, ook bekend als elektrolyten (Rendal et al., 2011). Elektrolyten kunnen zowel in neutrale als geïoniseerde vorm voorkomen, de ratio hiertussen is afhankelijk van de zuurdissociatieconstante ( $pK_a$ ) van de stof, de zuurgraad van de oplossing en of de stof een zuur of base is. Bij een bodem met hogere zuurgraad dan de zuurdissociatieconstante van een stof zijn minder waterstofionen van deze stof gedissocieerd en is de lading van het API-molecuul minder negatief of neutraal. Bij een lagere zuurgraad van de bodem dan de zuurdissociatieconstante van een stof zijn meer waterstofionen van de API gedissocieerd en is de lading van het API-molecuul negatief (Franco et al., 2009; Kočárek et al., 2016). Erg zwakke elektrolyten (zuren  $pK_a > 9$  en basen  $pK_a < 5$ ) dissociëren slechts in geringe mate bij omgevings-pH, die meestal tussen pH 5-9 ligt (Franco et al., 2009).

Elektrolyten dissociëren gedeeltelijk bij pH-waarden van 4-10. Hierdoor zijn ze aanwezig in twee of meer verschillende vormen, het neutrale molecuul en het rest-ion. Een neutraal molecuul is meer lipofiel dan het corresponderende ion (Trapp, 2000). De Henderson-Hasselbalch (vergelijking 2) beschrijft de verhouding tussen het geïoniseerde (d) en neutrale (n) molecuul, met hierin de  $pK_a$  en pH verwerkt (Trapp, 2009). Voor het berekenen van de fracties geïoniseerde en neutrale moleculen wordt gebruik gemaakt van vergelijking 3.

ACTIEVE FARMACEUTISCHE INGREDIËNTEN IN HET MILIEU; EEN PROCESBESCHRIJVING OM ACCUMULATIE IN LANDBOUWBODEMS, LANDBOUWGEWASSEN EN TERRESTRICHE VOEDSELKETENS TE MODELLEREN.

De vier parameters ( $pK_a$ ,  $K_{ow}$ , pH en gehalte organische stof) die Franco et al. (2009) gebruiken in hun model hebben een grote invloed op de mobiliteit en adsorptie van geïoniseerde organische stoffen zoals APIs in de bodem. De mobiliteit van APIs in het milieu kan op basis van deze vier parameters voorspeld worden. Tevens is het mogelijk middels deze parameters scenario's te identificeren waar bodem- en stofeigenschappen zorgen voor accumulatie of voor een verhoogd risico op biobeschikbaarheid en uitspoeling naar grondwater (Franco et al., 2009). Li et al. (2020) hebben de modellen van Franco et al. (2009) en Franco & Trapp (2008) gevalideerd en verbeterd. De aanvullingen van Li et al. (2020) leiden tot sorptiemodellen in vier klassen: neutrale, basische, zure en zwak zure APIs. Voor elke klasse kan de distributiecoëfficiënt worden berekend (vergelijking 4-7). Een lineair regressiemodel voor het voorspellen van de sorptiecoëfficiënt van neutrale APIs met twee variabelen ( $\log K_{ow}$  en gehalte organische koolstof (TOC)) (vergelijking 4). Een lineair regressiemodel met twee variabelen voor basen ( $\log D_{ow}$  en TOC, vergelijking 5). Een non-lineair regressiemodel voor zwakke basen, waarbij het molecuulgewicht (MW) wordt toegevoegd voor het beschrijven van de hydrofobe verdeling van niet-gedissocieerde APIs met zwakke basen. De hydrofiele factor (HF) wordt gebruikt om de sorptie van ionische moleculen te voorspellen. Daarnaast verklaren de TOC en geladen oppervlakte ( $N_{ai}$ ) de sorptie van ionsoorten (vergelijking 6). Voor de zuren wordt de hydrofiele factor gecombineerd met de TOC voor de variantie in de sorptie van niet-ionische moleculen. De bijdragen van ionsoorten aan algehele sorptie van zuren kunnen verklaard worden door het molecuulgewicht (MW) in combinatie met de bodemeigenschappen (CEC en gehalte organische koolstof) (vergelijking 7) (Li et al., 2020).

$$\log \frac{a_d}{a_n} = i(pH - pK_a) \quad \text{vergelijking 2}$$

$$\phi_n = \frac{1}{1 + 10^{a(pH - pK_a)}} \quad \text{Monovalente zuren en basen} \quad \text{vergelijking 3}$$

$$\phi_{ion} = 1 - \phi_n$$

Klasse API	Vergelijking	
Neutraal ( $\log K_{ow} > 0.85$ )	$\log K_d = 0,779 \cdot \log K_{ow} + 0,211 \cdot TOC - 1,729$	vergelijking 4
Basisch ( $pK_a > 8$ )	$\log K_d = 0,315 \cdot \log D_{ow} + 0,188 \cdot TOC + 0,585$	vergelijking 5
Zwakke base ( $pK_a < 8$ )	$\log K_d = \log(\phi_n \cdot 10^{0,021 \cdot MW - 4,7} + \phi_{ion} \cdot 10^{-0,535 \cdot HF + 0,345 \cdot N_{ai} + 0,145 \cdot TOC + 1,559})$	vergelijking 6
Zuur ( $6.8 > pK_a > 3.2$ )	$\log K_d = \log(\phi_n \cdot 10^{-0,313 \cdot HF + 0,191 \cdot TOC + 0,417} + \phi_{ion} \cdot 10^{0,0083 \cdot MW - 0,038 \cdot CEC + 0,301})$	vergelijking 7

Waarin:		
$\log K_d$	Distributiecoëfficiënt	L kg <sup>-1</sup>
$\log K_{ow}$	n-octanol-water partiticoëfficiënt	-
TOC	gehalte organische koolstof in de bodem	-
$\log D_{ow}$	pH-afhankelijke octanol-water partitie coëfficiënt	-
$\phi_n$ & $\phi_{ion}$	fractie neutrale deeltjes & fractie geïoniseerde deeltjes	-
MW	molecuul massa	g mol <sup>-1</sup>
HF	hydrofiele factor	-
$N_{ai}$	aantal waterstofatomen gebonden aan een geladen stikstofatoom	-
CEC	kation-omwisselingscapaciteit (Cation Exchange Capacity)	cmol kg <sup>-1</sup>

ACTIEVE FARMACEUTISCHE INGREDIËNTEN IN HET MILIEU; EEN PROCESBESCHRIJVING OM ACCUMULATIE IN LANDBOUWBODEMS, LANDBOUWGEWASSEN EN TERRESTRICHE VOEDSELKETENS TE MODELLEREN.

De distributiecoëfficiënt ( $K_d$ ) beschrijft de evenwichtsconcentratieverhouding van stoffen tussen de vaste matrix en water. Het is een belangrijke parameter voor de mobiliteit en het lot van stoffen in het milieu. Transportprocessen, biologische beschikbaarheid en afbraaksnelheden houden rechtstreeks verband met deze parameter (Franco & Trapp, 2008). Bij een lage waarde is de stof minder gebonden aan de organische fractie in de bodem. Voor stoffen die sterk adsorberen aan de vaste bodemmatrix, kan opname uit de bodem, door bodemorganismen, als voeding belangrijker worden dan opname uit water (ECHA, 2017a).

De zuurdissociatieconstante van stoffen, gecombineerd met de zuurgraad van de bodem, geeft voorspellend vermogen over het voorkomen van gevormde ionen, hun lading en mogelijke interacties met andere stoffen (Fang et al., 2012; Kočárek et al., 2016).

### Organismen

Voor geïoniseerde stoffen in organismen bevelen Escher et al. (2020) aan om de  $K_{ow}$  aan te passen naar de  $D_{ow}$ , deze is gecorrigeerd voor geïoniseerde stoffen. De  $D_{ow}$  is de n-octanol/water distributie ratio. Hiermee kan de effectieve hydrofobiciteit van ioniserende stoffen in terrestrische organismen geschat worden, op basis van de niet-geïoniseerde fractie.

$$D_{ow}^u = f_u \cdot K_{ow} \quad \text{vergelijking 8}$$

De partiticoëfficiënt organische koolstof en water ( $K_{oc}$ ) is van belang voor de accumulatie van APIs via de bodem naar terrestrische organismen. Dit is de verhouding geabsorbeerde stofconcentratie, in een organische stofcomponent in de bodem, tot die in de waterfase (ECHA, 2017a).

$$K_{oc} = \frac{K_d}{f_{oc}} \quad \text{vergelijking 9}$$

Waarin

$K_{oc}$	Partiticoëfficiënt organische koolstof	L kg <sup>-1</sup>
$K_d$	Distributie coëfficiënt	L kg <sup>-1</sup>
$f_{oc}$	Fractie organische koolstof in de bodem aanwezig	-

De totale  $K_{oc}$  van ioniserende stoffen is het resultaat van de som van de bijdragen van de neutrale en de geïoniseerde fractie en is gecorreleerd met de octanol-waterverdelingscoëfficiënt (Franco & Trapp, 2008) volgens de volgende vergelijking:

$$\log K_{oc} = A \cdot \log K_{ow} + B \quad \text{vergelijking 10}$$

Waarbij A en B empirische parameters zijn voor hydrofiele verbindingen, respectievelijk 0,52 en 1,02 (Schaffer, Boxberger, Börnick, Licha, & Worch, 2012). Voor stoffen die overwegend hydrofoob zijn gebruiken Sabljčić, Güsten, Verhaar, & Hermens (1995) respectievelijk 0,10 en 0,81.

## **3.2 Factoren van invloed op accumulatie in de bodem**

Het voorspellen of een API in neutrale of geïoniseerde toestand voorkomt in de bodem is van belang om het gedrag in de bodemmatrix te kunnen voorspellen. Afhankelijk van de gevormde ionen vindt er interactie met andere stoffen plaats in de bodemmatrix waardoor accumulatie, degradatie of uitspoeling kan plaatsvinden.

### **3.2.1 Bodemeigenschappen**

Belangrijke adsorptie-processen tussen APIs en de vaste bodemmatrix worden beïnvloed door de aanwezigheid van organische stof, kleimineralen en metaal(hydr)oxiden (reactieve bodemdeeltjes). In de bodem worden zij aangewezen als belangrijke bodemeigenschappen met de grootste invloed op, en positief gecorreleerd met, de accumulatie van APIs in de bodemmatrix (Camotti Bastos et al., 2020; D'Alessio, Onanong, Snow, & Ray, 2018; de Santiago-Martín et al., 2020; Tolić et al., 2019; Vassilis, George, Charalampos, Athina, & Xanthippos, 2016).



ACTIEVE FARMACEUTISCHE INGREDIËNTEN IN HET MILIEU; EEN PROCESBESCHRIJVING OM ACCUMULATIE IN LANDBOUWBODEMS, LANDBOUWGEWASSEN EN TERRESTRISE VOEDSELKETENS TE MODELLEREN.

Organische stof in de bodem bevat carboxyl-groepen (-COOH) en fenolische OH-groepen die een negatieve lading krijgen bij afsplitsing van een waterstofion (Tysmans, Timmermans, Baltissen, & Lansu, 2016). Waterstofionen van deze reactieve groepen zijn minder geneigd tot dissociatie bij een hoge zuurgraad van de bodem, waardoor de negatieve oppervlaktelading van organische stof kleiner wordt tot neutraal. De oppervlaktelading van organische stof wordt daarentegen negatiever wanneer de bodem minder zuur is en meer waterstofionen dissociëren. Het vermogen om kationen te binden aan organische stof in de bodem neemt daarom toe bij afnemende zuurgraad (Barbagli et al., 2019; Franco et al., 2009). Opgeloste organische stof speelt een rol bij accumulatie en uitspoeling van APIs in de bodem. De mobiliteit van de APIs wordt verhoogd door de adsorptie aan opgeloste organische stof, waardoor de biobeschikbaarheid en potentie tot uitspoelen naar grondwater toeneemt.

Kleimineralen in de bodem zijn ook in staat APIs te binden (Vassilis et al., 2016). Door het negatieve ladingsoverschot aan de randen van de kleimineralen kunnen kationen binden. De negatieve ladingdichtheid bepaalt de capaciteit van het kleimineraal om kationen te binden en wordt aangeduid met de kation-omwisselingscapaciteit (Cation Exchange Capacity; CEC) (Camotti Bastos et al., 2020; Carter et al., 2016b).

Het oppervlak van metaal(hydr)oxiden in een kristalrooster heeft ook een pH-afhankelijke lading. Bij een relatief lage pH (pH 4-6) bevat de bodem veel vrije waterstofionen die neigen tot associatie, waardoor de oppervlakten van metaal(hydr)oxiden minder negatief tot positief geladen kunnen zijn (Tysmans et al., 2016). Een zwak basische bodem (pH 8-9) leidt tot dissociatie van de waterstofionen uit het kristalrooster daarmee tot een negatieve oppervlaktelading van de metaal(hydr)oxiden (Tysmans et al., 2016).

Samengevat wordt het bindingspotentiaal van organische stof, kleimineralen en metaal(hydr)oxiden voornamelijk beïnvloed door de zuurgraad van de bodemmatrix (D'Alessio et al., 2018; Fang et al., 2012; Mroziak & Stefańska, 2014). Sorptie hangt vervolgens af van de combinatie van eigenschappen van de bodemmatrix en het betreffende API (Fang et al., 2012). Zwakke basen komen in de meeste bodems (pH 5-8) voor als kation en adsorberen aan negatief geladen componenten in de bodem zoals organische stof en kleimineralen (Kočárek et al., 2016; Lees et al., 2016). Hierdoor vindt accumulatie plaats van deze stoffen in de bodemmatrix (Lees et al., 2016). Zwak zure APIs komen voor in geïoniseerde toestand (anionen) en gaan weinig interactie aan met de bodemmatrix vanwege de beperkte bindingscapaciteit van de bodem (D'Alessio et al., 2018; Fang et al., 2012; Lees et al., 2016). Hierdoor vindt er weinig tot geen accumulatie van deze stoffen plaats in de bodemmatrix (Fang et al., 2012). Omdat deze APIs in oplossing blijven zijn ze beter biobeschikbaar en kunnen ze uitspoelen naar diepere grondlagen en grondwater (D'Alessio et al., 2018; Mroziak & Stefańska, 2014).

### 3.2.2 Omgevingscondities

Omgevingscondities, zoals temperatuur, bodemleven, neerslag en de beschikbaarheid van water als oplosmiddel spelen een rol in de accumulatie van APIs in de bodemmatrix. Een belangrijke factor voor de mobiliteit van APIs in de bodem is neerslag. In natte bodems kunnen stoffen goed oplossen en in gebieden met veel neerslag bevordert dit de uitspoeling van goed oplosbare APIs (D'Alessio et al., 2018).

Microbiële degradatie is een belangrijk eliminatieproces in de bodem welke invloed heeft op de concentratie APIs (Barbagli et al., 2019; D'Alessio et al., 2018). De verschillen in microbiële activiteit in verschillende bodemtypen kan een groot effect hebben op de degradatiesnelheid en kan de verschillen in degradatiesnelheid tussen verschillende bodemtypen verklaren (de Santiago-Martín et al., 2020; Grossberger et al., 2014; Kočárek et al., 2016). Daarnaast heeft de temperatuur van de bodem een significant effect op de degradatiesnelheid, welke toeneemt bij toenemende temperatuur (Bertin et al., 2020).

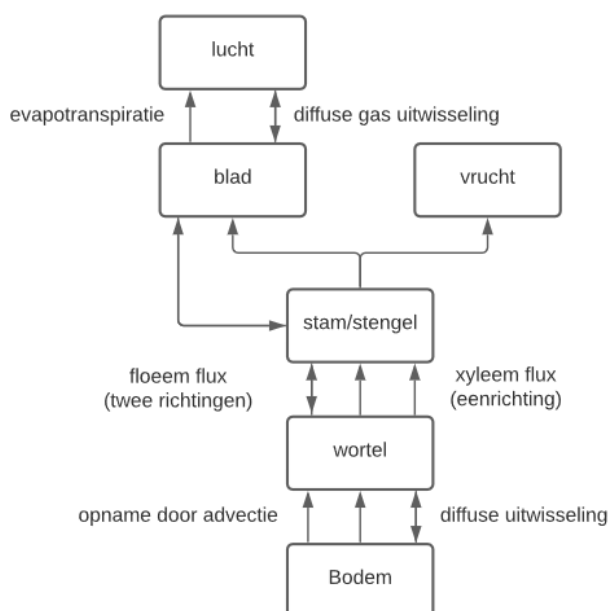
De degradatiesnelheid van APIs in de bodem kan in veel gevallen volgens een eerste-orde exponentiele curve worden beschreven (Monteiro & Boxall, 2009; Xu, Wu, & Chang, 2009). De degradatiesnelheid lijkt af te nemen bij een hogere initiële concentratie APIs, wat wijst op een remmend toxisch effect van APIs op de microbiële activiteit (Monteiro & Boxall, 2009; Xu et al., 2009).

### 3.3 Factoren van invloed op de accumulatie in planten

Om te voorspellen of een API in geïoniseerde of neutrale toestand voorkomt en accumuleert in de plant is het van belang om het gedrag van de API in de plant te kunnen voorspellen.

#### 3.3.1 Fysiologie

De buitenste cellaag van de plantwortels nemen water en nutriënten op uit de bodem, welke vervolgens worden getransporteerd naar het xyleem. De belangrijkste kracht die zorgt voor het transport is de transpiratie van water via het blad. Jaarlijks kan er per m<sup>2</sup> blad circa 300-600 liter water worden opgenomen en getranspireerd, afhankelijk van de weersomstandigheden. Een klein deel van het water wordt door de plantcellen opgenomen (1-2%) (Trapp, 2009). De nutriënten worden getransporteerd via het floëem. Hier zijn de cellen aan elkaar verbonden d.m.v. kleine poriën en is de transport richting afhankelijk van de nutriëntbehoefte. Een schematisch overzicht van de transportroutes van de plant wordt weergegeven in figuur 6.



figuur 6 - Schematische weergave van transportroutes in de plant.

#### 3.3.2 Opname en transport

De opname en het transport van stoffen door de plant vindt plaats via drie hoofdroutes: apoplastisch (passief en niet-selectieve diffusie), symplastisch en actief transport door het membraan. De transportroute wordt bepaald door het vermogen van de opgeloste stof om celmembranen te passeren (Al-Farsi, Ahmed, Al-Busaidi, & Choudri, 2017). Via het symplastisch transport kunnen APIs met een kleine molecuulmassa (<1000 g/mol) samen met water worden opgenomen en via de schede van Caspary naar het xyleem diffunderen, waardoor zij gemakkelijk getransporteerd kunnen worden en accumuleren in andere delen van de plant (Christou et al., 2019; Keerthanan et al., 2020). APIs met een hogere moleculaire massa (>1000 g/mol) worden via het apoplastische transport opgenomen door de wortel waarna deze APIs worden geblokkeerd door de schede van Caspary. Als gevolg accumuleren deze APIs in het algemeen in de wortels van de plant (Keerthanan et al., 2020).

#### 3.3.3 Zuren en basen

De opname van ioniserende stoffen door een plant is anders dan de opname van neutrale stoffen. Dissociatie en permeabiliteit spelen hierbij een grote rol (Trapp, 2009). Het zuurdissociatievermogen van

een API is van invloed op de opname door transport in planten. Door de negatieve lading van het celmembraan worden anionen door afstoting niet goed opgenomen (Trapp, 2009). Kationen worden daarentegen juist aangetrokken door het celmembraan. Door de lading van het celmembraan hebben sterke basen daarom een hoger opnamepotentieel in vergelijking met sterke zuren. Mogelijk ten gevolge hiervan zullen anionische (zwak zure) APIs zich ophopen in de wortels, terwijl neutrale en kationische (basische) APIs zich verplaatsen naar andere delen van de plant (Keerthanan et al., 2020)

#### 3.3.4 n-octanol/water partitiecoëfficiënt

APIs met een hogere  $\log K_{ow}$  ( $\geq 5$ ) worden beschouwd als sterke hydrofobe verbindingen, die een sterke interactie met de grond of wortels vertonen en daardoor vrijwel niet door de plant verplaatsen. APIs met een  $\log K_{ow} < 1$ , worden beschouwd uit sterke hydrofiële verbindingen en hebben een lage neiging om over celmembraan te transporteren. APIs met een  $\log K_{ow}$  tussen de 1 en 4 kunnen makkelijk getransporteerd worden tussen de delen van een plant (Keerthanan et al., 2020). Polaire en niet-vluchtige stoffen hebben een grote potentie voor bioaccumulatie in de plant, omdat ze een lage potentie hebben om te vervluchtigen (Trapp, 2009).

#### 3.3.5 Ion-trap effect

Het ion-trap-effect is een ander proces dat een belangrijke rol speelt bij de opname en translocatie van APIs (Christou et al., 2019; Rendal et al., 2011; Trapp, 2009). Niet-gedissocieerde APIs verplaatsen zich door het celmembraan en worden ingesloten wanneer dissociatie van het molecuul plaatsvindt (Rendal et al., 2011). Dit effect treedt op wanneer de bodem-pH lager is dan de pH in de plantencel en de  $pK_a$  van het molecuul in de buurt ligt van de pH van de bodem (Calderón-Preciado, Matamoros, & Bayona, 2011; Trapp, 2009). Binnen de plant heeft het floëem de hoogste pH, daar is het ion-trap effect voor zuren het hoogst (Trapp, 2009). Voor basen geldt het ion-trap effect wanneer de bodem-pH hoger is dan de pH in de plantencel, en is het sterkst voor relatief zure celcompartimenten (vacuole en xyleem)(Trapp, 2009). Een voordeel is dat de bioaccumulatie en toxiciteit van de ionen lager is dan van de neutrale stof (Franco, Ferranti, Davidsen, & Trapp, 2010).

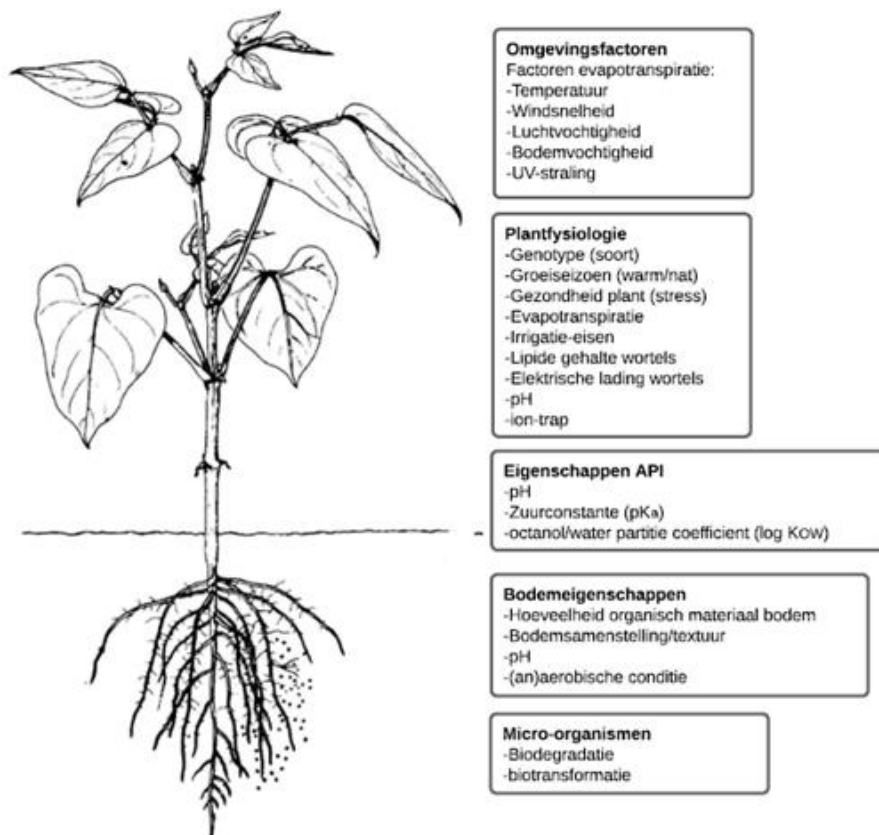
#### 3.3.6 Overige processen

Andere processen die een rol kunnen spelen bij de bioaccumulatie van APIs in planten zijn onder andere de ophoping door wateropname uit de bodem, met het daaropvolgende transport naar het blad, waar de APIs accumuleren bij het verdampen van water (Trapp, 2009). Ook de blootstellingsduur, API-concentratie, plantsoort, vochtigheid en temperatuur zijn van invloed op de opname, transport en accumulatie van APIs in landbouwgewassen (Al-Farsi et al., 2017). In figuur 7 zijn de factoren die van invloed zijn op de opname en accumulatie van APIs in planten weergegeven.

#### 3.3.7 Bioaccumulatie in planten

De gevonden API-concentraties in landbouwgewassen zijn relatief laag, in de ordegrootte van  $\mu\text{g/kg}$  (bijlage A). Enkele uitschieters in concentraties van antimicrobiële stoffen in de wortels en stengels bij verschillende landbouwgewassen zijn gerapporteerd, maar er is geen data beschikbaar die hoge concentraties APIs aantoon in eetbare delen van de gewassen (Mathews, Henderson, & Reinhold, 2014). Chuang et al. (2019) vonden in hun studie een relatief hoge concentratie van lincomycine in sla (80,5-189,3  $\mu\text{g/kg}$ ). Lincomycine is een antibioticum waarvan de wereld gezondheidsorganisatie (WHO) een aanvaardbare dagelijkse inname (ADI) van 300  $\mu\text{g/kg}$  lichaamsgewicht per dag adviseert. Daarnaast is er ook een ADI vastgesteld voor de gastro-intestinale microflora van 0-30  $\mu\text{g/kg}$  lichaamsgewicht per dag. Een persoon van 70 kg zou dan tenminste 2100  $\mu\text{g/dag}$  lincomycine binnen moeten krijgen om de schadelijke effecten te ondervinden.

ACTIEVE FARMACEUTISCHE INGREDIËNTEN IN HET MILIEU; EEN PROCESBESCHRIJVING OM ACCUMULATIE IN LANDBOUWBODEMS, LANDBOUWGEWASSEN EN TERRESTRICHE VOEDSELKETENS TE MODELLEREN.



figuur 7 - Factoren die van invloed kunnen zijn bij de opname en accumulatie van APIs. N.a.v. (Christou et al., 2019) [Bron plant WUR]

### 3.4 Gezondheidsrisico's

Door de API-opname, -transport en -accumulatie in planten kunnen er negatieve effecten optreden, zoals verminderde groei. De effecten zijn onder andere afhankelijk van het soort API, de concentratie van de API en het soort plant (Madikizela, Ncube, & Chimuka, 2018).

Naast de negatieve effecten van APIs op planten zijn er mogelijk ook humane gezondheidseffecten. Met APIs verontreinigd voedsel kan potentieel schadelijk zijn voor de humane gezondheid (Keerthanan et al., 2020). Voorgeschreven therapeutische waarden kunnen worden overschreden door het consumeren van met APIs verontreinigd voedsel (Madikizela et al., 2018). Consumptie van verschillende APIs kan leiden tot interactie tussen de verschillende APIs (Keerthanan et al., 2020). Een mengsel van APIs kan leiden tot een grotere toxiciteit, zelfs in lage concentraties (Backhaus, 2014).

### 3.5 Factoren van invloed op de accumulatie in terrestrische voedselketens

Om de bioaccumulatie in terrestrische voedselketens te voorspellen is het van belang te analyseren welke fysische, chemische en biologische processen een rol spelen.

#### 3.5.1 Accumulatie

Accumulatie is in het algemeen het nettoresultaat van absorptie (opname), distributie, metabolisme en excretie (ADME) van een stof en is een belangrijke factor voor de afweging van langdurige ecotoxiciteitstesten. De primaire opnameroute van stoffen in organismen is via voeding. Accumulatie

ACTIEVE FARMACEUTISCHE INGREDIËNTEN IN HET MILIEU; EEN PROCESBESCHRIJVING OM ACCUMULATIE IN LANDBOUWBODEMS, LANDBOUWGEWASSEN EN TERRESTRICHE VOEDSELKETENS TE MODELLEREN.

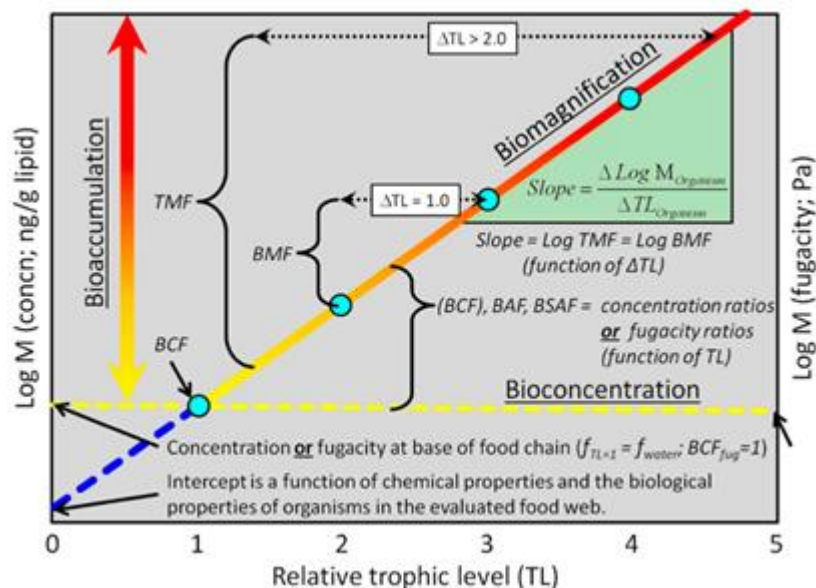
kan leiden tot interne concentraties van een stof die bij langdurige blootstelling toxische effecten kan veroorzaken, zelfs bij lage concentraties (EC, 2018). Het meeste onderzoek naar bioaccumulatie in terrestrische voedselketens is gedaan met neutrale organische stoffen (Sijm et al., 2000).

Actieve en passieve diffusie zorgen voor interne distributie van organische stoffen binnen organismen. En wordt beïnvloed door de snelheid van chemische afgifte aan cellen en weefsels, transport door biologische membranen en de relatieve affiniteit van verschillende weefsels voor bepaalde stoffen (Armitage et al., 2017). De drijvende kracht achter opname door passieve diffusie is een vluchtigheidsverschil tussen water en het organisme (Sijm et al., 2007). De belangrijkste factoren voor passieve weefsel distributie van ioniserende organische stoffen zijn het gehalte fosfolipiden en plasma-eiwitten (Armitage et al., 2017). Voor de excretie van een stof onderscheiden Sijm et al. (2007) twee manieren: de stof wordt in de oorspronkelijke vorm uitgescheiden of de structuur van de stof is getransformeerd binnen het organisme, voor uitscheiding. Wanneer een stof in een organisme transformeert, spreekt men van biotransformatie of metabolisme. Metabolisme is een enzymatische biochemische reactie van eiwitten, lipiden en koolhydraten (Sijm et al., 2007). Biotransformatie is de enzymatische biochemische reactie van xenobiotica. Armitage et al. (2017) verwachten dat bij hogere  $K_{ow}$ -waarden, biotransformatie een cruciale rol speelt bij de bioaccumulatie van ioniserende organische stoffen.

Bioaccumulatiefactoren karakteriseren verschillende blootstellingsroutes binnen diverse voedselketens. De *bioconcentratiefactor* (BCF) beschrijft het proces dat leidt tot een hogere concentratie van een stof in organismen t.o.v. water (Sijm et al., 2000; van Leeuwen & Vermeire, 2007), waarbij de adsorptie alleen via het oppervlak plaatsvindt (Trapp, 2009). De *biomagnificatiefactor* (BMF) verwijst naar situaties waarin concentraties in een organisme de concentraties in de geconsumeerde prooi overtreffen, voedsel is de belangrijkste bron (Starrfelt, Borgå, Ruus, & Fjeld, 2013; van Leeuwen & Vermeire, 2007). De BMF wordt gebruikt als potentiële indicatie voor bioaccumulatie. De bioaccumulatie factor (BAF) is de concentratie in een organisme gedeeld door de concentratie in de omgeving van een organisme, en heeft betrekking op alle blootstellingsroutes, inclusief voedsel (Trapp, 2009). De *biota-bodem-accumulatiefactor* (BSAF) wordt gebruikt voor de opname van stoffen door bodemorganismen (Sijm et al., 2000). Tot slot wordt de *trofische magnificatiefactor* (TMF) gebruikt als de gemiddelde *factoriale* verandering van het ene trofische niveau naar het volgende in een gespecificeerd voedselweb (Starrfelt et al., 2013). De relatie tussen TMF, BMF, BCF, BAF en BSAF wordt schematische weergegeven in figuur 8.

De voedselketen bodem>worm>wormetende vogel bevat verschillende blootstellingsroutes. In de toelichting en analyse die in de volgende paragrafen volgt wordt daarom de voedselketen in twee stappen beschreven; namelijk bodem>worm en worm>wormetende vogel.

ACTIEVE FARMACEUTISCHE INGREDIËNTEN IN HET MILIEU; EEN PROCESBESCHRIJVING OM ACCUMULATIE IN LANDBOUWBODEMS, LANDBOUWGEWASSEN EN TERRESTRICHE VOEDSELKETENS TE MODELLEREN.



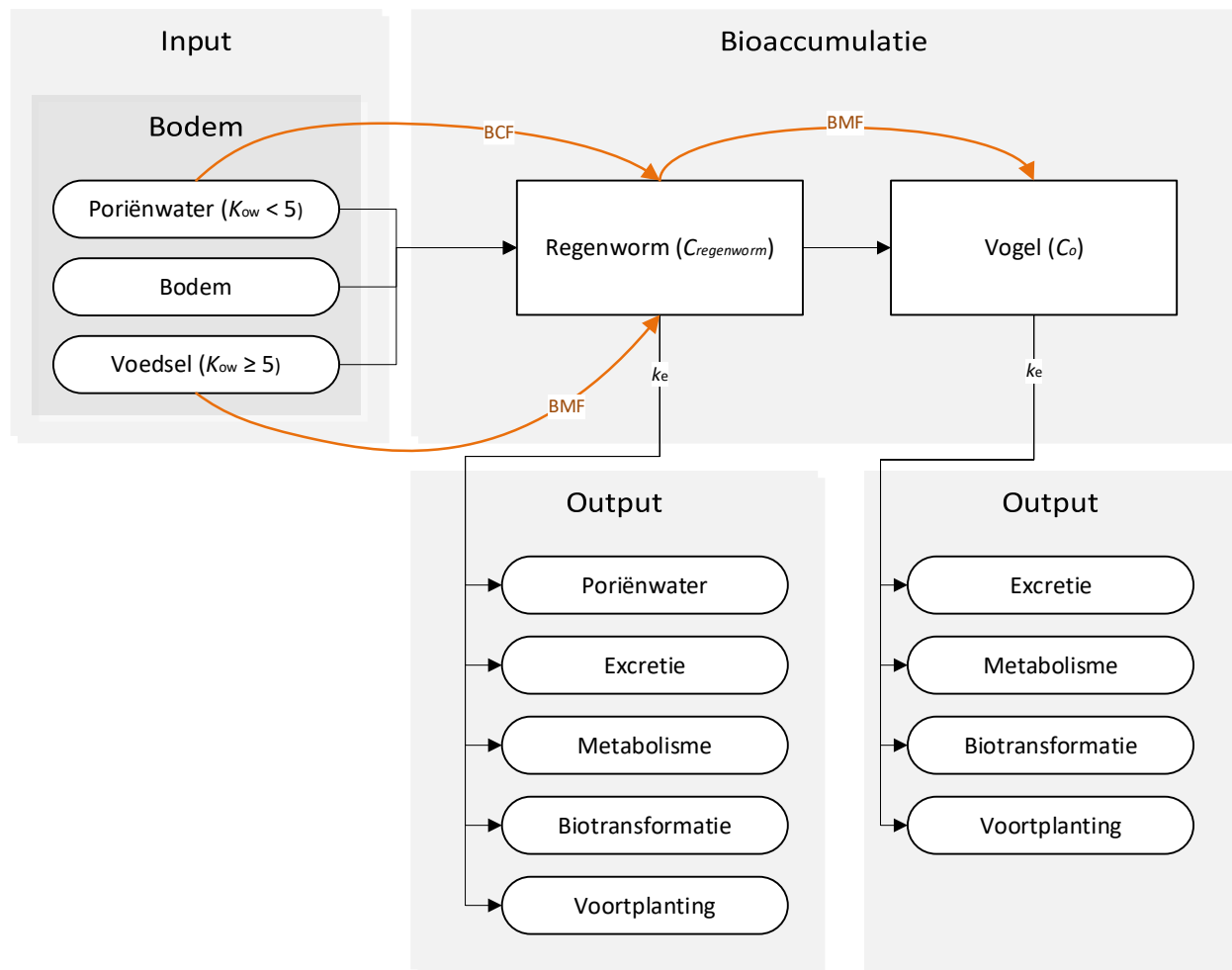
figuur 8 - Schematische weergave van de relaties tussen TMF, BMF, BCF, BAF en BSAF (Burkhard et al., 2013)

### 3.5.2 Van bodem naar regenworm

APIs kunnen accumuleren in bodemorganismen, zoals de gewone regenworm (*Lumbricus terrestris*), door het opnemen van APIs uit de bodem (Bergé & Vulliet, 2015). Regenwormen vormen de basis van verschillende voedselketens, waardoor APIs zich verspreiden in het voedselweb (Carter et al., 2016b).

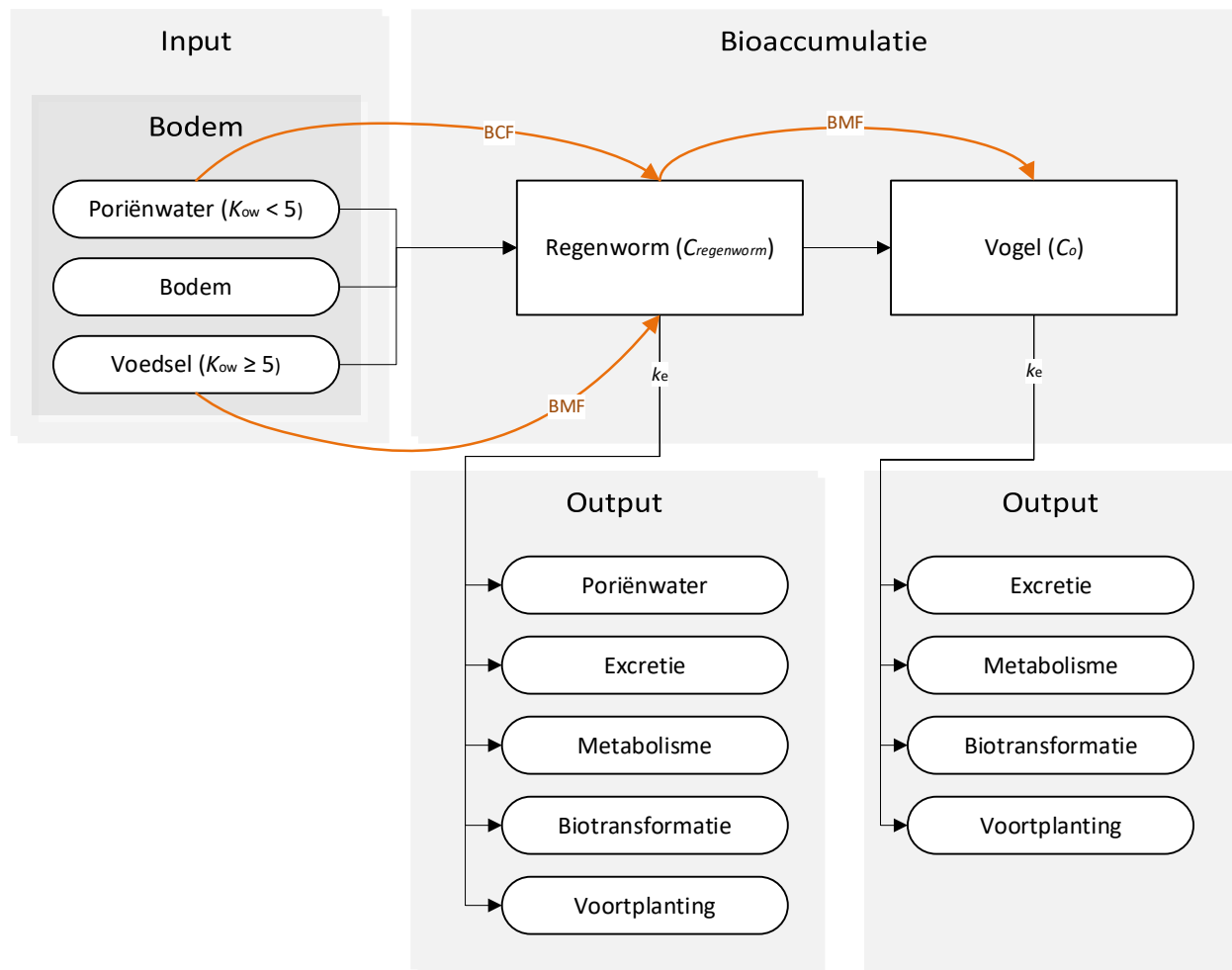
Bodemorganismen kunnen via verschillende routes APIs opnemen: via poriënwater in de bodem, via bodemdeeltjes of via voeding. De opname en eliminatieroute wordt schematisch weergegeven in

ACTIEVE FARMACEUTISCHE INGREDIËNTEN IN HET MILIEU; EEN PROCESBESCHRIJVING OM ACCUMULATIE IN LANDBOUWBODEMS, LANDBOUWGEWASSEN EN TERRESTRICHE VOEDSELKETENS TE MODELLEREN.



figuur 9 en laat de opname en zuiveringsprocessen zien in bodemorganismen (wormen) en wormetende vogels. In het figuur zijn de drie routes die een rol spelen bij de opnameprocessen - poriënwater, bodem en voedsel - duidelijk zichtbaar. Bodemsamenstelling, chemische kenmerken van de stof en organisme afhankelijke biologische kenmerken beïnvloeden de opnameroutes en variëren in ruimte en tijd (Karlsson et al., 2016).

ACTIEVE FARMACEUTISCHE INGREDIËNTEN IN HET MILIEU; EEN PROCESBESCHRIJVING OM ACCUMULATIE IN LANDBOUWBODEMS, LANDBOUWGEWASSEN EN TERRESTRICHE VOEDSELKETENS TE MODELLEREN.



figuur 9 - Opname- en eliminatieroutes voor voedselketen bodem>worm>wormetende vogel.

Regenwormen absorberen organische verontreinigingen voornamelijk via de huid (Guo et al., 2019). De opname en accumulatie van neutrale verbindingen ( $\log K_{ow} < 5$ ) vindt voornamelijk plaats via poriënwater. De meer hydrofobe stoffen worden via de voeding opgenomen (Karlsson et al., 2016; Sijm et al., 2000). Er bestaat nog veel onduidelijkheid over de opname van APIs door regenwormen uit de bodem. Studies tonen aan dat organismen die sediment opnemen hogere concentraties verontreinigingen bevatten (Sijm et al., 2000). De opname uit bodemdeeltjes in de darm is beperkt vanwege de beperkte capaciteit voor de vertering van voedsel in de darm, hierdoor is de opname van verontreinigingen uit de bodem via voedsel beperkt (Sijm et al., 2000). De toename van APIs via voedsel in wormen voegt om die reden weinig toe aan de accumulatie.

### 3.5.3 Van worm naar wormetende vogel

Vogels behoren tot de hogere organismen, de predatoren. Ze vormen het eindpunt van biologische routes waar verontreinigingen in toenemende concentraties kunnen accumuleren (Sijm et al., 2007) (Sijm et al., 2007). Accumulatie van worm tot wormetende vogel valt onder secundaire vergiftiging. Van secundaire vergiftiging is sprake wanneer toxische effecten in hogere trofische niveaus van de voedselketen het gevolg zijn van het consumeren van gecontamineerde organismen uit lagere trofische niveaus (ECHA, 2017c).

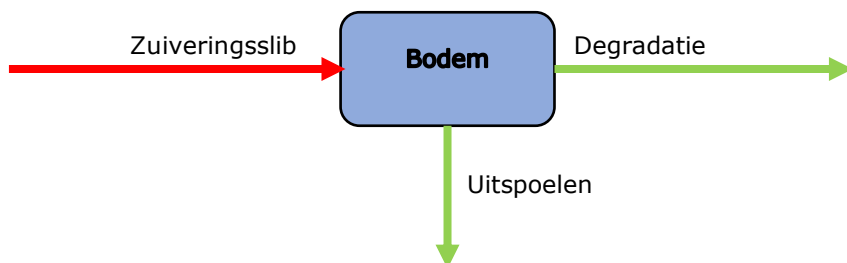
Per vogelsoort verschilt de opname-, eliminatie- en accumulatie routes van APIs. Concentraties in predatoren kunnen lager zijn dan in hun prooi. Dit is het geval wanneer stoffen makkelijk biotransformereren, welke leidt tot (trofische) verdunning van de stof (van Leeuwen & Vermeire, 2007).



## 3.6 Modellen bodem

### 3.6.1 Reservoir-modelmatige benadering gebaseerd op richtlijndocumenten

De reservoir-modelmatige benadering, gebaseerd op richtlijndocumenten van de ECHA (2016) en EMA (2018), wordt in de stofstroomroute van APIs zuiveringsslib als startpunt genomen (figuur 10).



figuur 10 - Schematische weergave van API-stofstromen in de reservoir-modelmatige benadering, gebaseerd op de richtlijndocumenten van ECHA en EMA.

In deze benadering wordt de voorspelde concentratie van een API in de bodem ( $PEC_{bodem}$ ) na één keer uitrijden van zuiveringsslib berekend met vergelijking 11:

$$PEC_{bodem} = \frac{C \cdot m}{d \cdot \rho} \quad \text{vergelijking 11}$$

Waarin:

$PEC_{bodem}$	voorspelde concentratie API in de bodem na eenmalig uitrijden van slib	mg kg <sup>-1</sup>
C	concentratie API in zuiveringsslib/effluent	mg kg <sup>-1</sup>
m	massa toegevoegde zuiveringsslib/effluent	kg m <sup>-2</sup>
d	diepte van de toplaag	m
$\rho$	dichtheid van de toplaag	kg m <sup>-3</sup>

De concentratie APIs in de bodem verandert over tijd na het uitrijden van zuiveringsslib door degradatie en uitspoeling (EMA, 2018). Richtlijndocumenten gaan in de basis uit van één keer uitrijden van zuiveringsslib per jaar. De voorspelde concentratie van een API in de bodem na N aantal dagen wordt berekend met vergelijking 11. Als basis dient de berekende  $PEC_{bodem}$  uit vergelijking 12. Voor het berekenen van de degradatiefactor  $k$  uit vergelijking 12 wordt vergelijking 13 gebruikt.

$$PEC_{bodem(acc)} = \frac{PEC_{bodem}}{1 - e^{-N \cdot k}} \quad \text{vergelijking 12}$$

$$k = \frac{\ln 2}{DT50} \quad \text{vergelijking 13}$$

Waarin:

$PEC_{bodem(acc)}$	voorspelde concentratie API in de bodem na 365 dagen	mg kg <sup>-1</sup>
$PEC_{bodem}$	voorspelde concentratie API in de bodem na uitrijden van slib (vergelijking 11)	mg kg <sup>-1</sup>
N	aantal dagen	
k	degradatie fractie	dag <sup>-1</sup>
DT50	halfwaardetijd van API-biodegradatie in de bodem	dag

### 3.6.2 Theoretische benadering gebaseerd op berekenen van distributiecoëfficiënt

De benadering met de distributiecoëfficiënt ( $K_d$ ) (Franco et al., 2009; Franco & Trapp, 2008) geeft de verdeling weer tussen het aantal deeltjes van een stof dat zich bindt aan de vaste bodemmatrix en het

aantal opgeloste deeltjes in de waterfractie (Franco & Trapp, 2008). De distributiecoëfficiënt is een belangrijke parameter die wordt gebruikt om de mobiliteit van een chemische stof in de bodem in te schatten (Li, Carter, & Boxall, 2020). De distributiecoëfficiënt wordt beïnvloed door stoffeïenschappen zoals de zuursterkte en wateroplosbaarheid, en bodemeïenschappen zoals de pH en gehalte organische stof (Franco et al., 2009; Franco & Trapp, 2008). Om de distributiecoëfficiënt te voorspellen hebben Franco et al. (2009) en Franco & Trapp (2008) de n-octanol/water partitiecoëfficiënt ( $K_{ow}$ ) en de zuurdissociatie constante ( $pK_a$ ) verwerkt.

### 3.7 Modellen plantopname

Er zijn verschillende modellen ontwikkeld voor opname en transport van verontreinigingen in planten. Fryer & Collins (2003) hebben 9 verschillende modellen geëvalueerd uit de periode 1986 tot 2001, 3 dynamische, 3 regressie gebaseerde en 3 steady-state modellen. Zij concludeerden dat dynamische modellen het best presteren bij acute blootstelling, steady-state en regressie modellen presteren het beste bij chronische blootstelling onder meer stabiele omstandigheden. De modellen zijn ontwikkeld voor neutrale stoffen. Het steady-state plantopname model van Trapp & Matthies (1995) is een van de modellen die wordt beschreven. In 2009 wordt dit model aangevuld met een specifieke module voor elektrolyten (Trapp, 2009). In het standaard plantopname model worden de verschillende fluxen door de plant beschreven, waarbij rekening wordt gehouden met processen van verlies (o.a. degradatie) (Gredelj, Polesel, & Trapp, 2020). De vergelijkingen van het plantopname model van (Trapp, 2009) zijn uitgebreid beschreven in werkpakket: Accumulatie van actieve farmaceutische ingrediënten in landbouwgewassen. Is er een risico voor de humane gezondheid, te vinden in bijlage B.

Het plantopname model van Trapp & Matthies (1995) is door Rein, Legind, & Trapp (2011) verder ontwikkeld tot het Multi-Cascade model. Het model beschrijft voor elk compartiment in de plant de input en output, en houdt rekening met groei, verdunning, accumulatie en degradatie en wordt beschreven in vergelijking 14-18. Dit model is beperkt tot neutrale stoffen. Voor de fractie geïoniseerde stoffen wordt de Henderson-Hasselbalch vergelijking gebruikt (vergelijking 2), welke is beschreven in 3.1.2.

Multi-Cascade model (Rein et al., 2011):

Wortel opname door advection:

$$\frac{dm_R}{dt} = Q \cdot K_{WS} \cdot C_S - \frac{Q}{K_{RW}} \cdot C_R - k_{R,deg} \cdot m_R \quad \text{vergelijking 14}$$

Wortel diffuse opname:

$$\frac{dm_{R,diff}}{dt} = 1000 \cdot A_R P_R \cdot K_{WS} C_S - 1000 \frac{A_R P_R}{K_{RW}} C_R \quad \text{vergelijking 15}$$

Stam/stengel:

$$\frac{dm_{St}}{dt} = \frac{Q}{K_{RW}} C_R - \frac{Q}{K_{StW}} C_{St} + \frac{A_{St} P_{St}}{K_{AW}} C_A \cdot (1 - f_P) + A_{St} v_{dep} C_A \cdot f_P - 1000 \frac{A_{St} P_{St}}{K_{StW}} C_{St} - k_{St,deg} m_{St} \quad \text{vergelijking 16}$$

Blad:

$$\frac{dm_L}{dt} = \frac{Q_L}{K_{StW}} C_{St} + \frac{A_L P_L}{K_{AW}} C_A \cdot (1 - f_P) + A_L v_{dep} C_A \cdot f_P - 1000 \frac{A_L P_L}{K_{LW}} C_L - k_{L,deg} m_L \quad \text{vergelijking 17}$$

Vrucht:

$$\frac{dm_F}{dt} = \frac{Q_F}{K_{StW}} C_{St} + \frac{A_F P_F}{K_{AW}} C_A \cdot (1 - f_P) + A_F v_{dep} C_A \cdot f_P - 1000 \frac{A_F P_F}{K_{FW}} C_F - k_{F,deg} m_F \quad \text{vergelijking 18}$$

ACTIEVE FARMACEUTISCHE INGREDIËNTEN IN HET MILIEU; EEN PROCESBESCHRIJVING OM ACCUMULATIE IN LANDBOUWBODEMS, LANDBOUWGEWASSEN EN TERRESTRICHE VOEDSELKETENS TE MODELLEREN.

Waarin:

C	Concentratie in de verschillende compartimenten van de plant	mg kg <sup>-1</sup>
CS	Concentratie in de bodem	mg kg <sup>-1</sup>
CA	Concentratie in de lucht	mg m <sup>-3</sup>
Q	Transpiratie	L d <sup>-1</sup>
A	Oppervlakte	m <sup>2</sup>
P	Permeabiliteit	m d <sup>-1</sup>
KAW	Lucht-water partitie coëfficiënt	L L <sup>-1</sup>
KWS	Water-bodem partitie coëfficiënt	kg L <sup>-1</sup>
$k_{i,deg}$	Eerste orde degradatie constante in plant compartiment i	d <sup>-1</sup>
$f_P$	Fractie deeltjes	-
$v_{dep}$	Afzettingssnelheid deeltjes	m d <sup>-1</sup>

Alle levende cellen hebben een elektrische lading en de lading verschilt per organel. Neutrale moleculen reageren hier niet op, alleen ionen. Ook de pH kan per cel of organel verschillen. Deze parameters kunnen invloed hebben op zwakke elektrolyten.

Daarnaast bestaan er voor de diverse celcompartimenten verschillende partiticoëfficiënten voor het evenwicht.

### 3.7.1 Opname model elektrolyten in wortels

Dit is in aanvulling op het Multi-Cascade model van Rein et al. (2011). Onderstaande vergelijkingen is het aanvullende deel voor ioniserende stoffen op het plantopname model van (Trapp, 2009).

$$\frac{dC_R}{dt} = K_{XyS} C_S \cdot \frac{Q}{M} - K_{XyR} C_R \cdot \frac{Q}{M} - k \cdot C_R \quad \text{vergelijking 19}$$

Bioconcentratie in de wortels (steady-state)

$$BCF = \frac{C_R}{C_S} = \frac{K_{XyS} \cdot Q}{K_{XyR} + kM} \quad \text{vergelijking 20}$$

Concentratie xyleem uitstroom:

$$C_{Xy} = C_R \cdot K_{XyR} \quad \text{vergelijking 21}$$

Transport van elektrolyten naar de stengel:

De flux via het xyleem is de concentratie in het xyleem vermenigvuldigd met de waterstroom.

$$\frac{dm}{dt} = C_{Xy} \cdot Q \quad \text{vergelijking 22}$$

Over het algemeen zijn APIs geen vluchtige stoffen, alleen het neutrale molecuul:

Verlies door diffusie naar lucht:

$$\frac{dm}{dt} = A \cdot g \cdot a_{n,C} \cdot K_{AW} \cdot C_W \quad \text{vergelijking 23}$$

Vergelijking concentraties zwakke elektrolyten in stengels en vruchten (steady state):

$$C_L(t = \infty) = \frac{b}{a} \quad \text{vergelijking 24}$$

verlies:

ACTIEVE FARMACEUTISCHE INGREDIËNTEN IN HET MILIEU; EEN PROCESBESCHRIJVING OM ACCUMULATIE IN LANDBOUWBODEMS, LANDBOUWGEWASSEN EN TERRESTRICHE VOEDSELKETENS TE MODELLEREN.

$$a = \frac{A \cdot g \cdot f_{n,c} \cdot K_{CL} \cdot K_{AW}}{V_L} + k \quad \text{vergelijking 25}$$

bron:

$$b = C_{xy} \cdot \frac{Q}{V_L} + C_{lucht} \cdot g \cdot \frac{A}{V_L} \quad \text{vergelijking 26}$$

Voor vruchten moet de vergelijking aangepast worden, de stroom via het xyleem naar de vruchten is  $0.1 \cdot Q$ , en additioneel  $0.1 \cdot Q$  voor de stroom via het floëem. Het oppervlak van de vruchten is 0.05 keer het oppervlak van het blad.

Waarin:

$C$	concentratie stof	mg kg <sup>-1</sup>
$R$	wortel	-
$s$	bodem	-
$K$	concentratie ratio	kg/kg
$A$	bladoppervlak	m <sup>2</sup>
$g$	afzetsnelheid	m dag <sup>-1</sup>
$L$	blad	-
$A$	lucht	-
$W$	waterfase	-
$Q$	transpiratiesnelheid	L d <sup>-1</sup>
$x_y$	xyleem	-
$V_L$	volume blad	m <sup>2</sup>
$k$	Snelheidsconstante	-

## 3.8 Modellen terrestrische voedselketen

### 3.8.1 Van bodem naar worm

Er is nog veel onduidelijk over factoren die van invloed zijn op de blootstelling van terrestrische organismen aan geneesmiddelen (Shore et al., 2014). Huidige bioaccumulatiemodellen richten zich niet op ioniserende stoffen (BIO Intelligence Service, 2013). De modellen voor de risicobeoordeling van pesticiden, gebruikt door de European Food Safety Authority (EFSA)(2009), kunnen fungeren als een basis voor een aangepast model dat rekening houdt met de ionisatie van stoffen. In dit model worden twee benaderingen beschreven, de droge bodem benaderingen en de poriënwaterbenadering. De eerste benadering baseert zich op de concentratie pesticiden in droge bodem. De tweede benadering baseert zich op de concentratie in poriënwater en de opname via voeding van de regenworm. Dit is vooral van belang bij een bodem met >1% organische stof. Ook de voedselketen in het model van de EFSA begint met de regenworm.

De BSAF is een voor de hand liggende procesbeschrijving voor accumulatie van APIs in regenwormen en wordt door Sijm et al. (2000) beschouwt als de verhouding tussen de BCF en distributiecoëfficiënt ( $K_d$ ), en is mogelijk onafhankelijk van de  $K_{OW}$ . Recenter onderzoek van Carter et al. (2016b) toont aan dat er geen duidelijke relaties tussen bodemeigenschappen en regenworm-BSAF's konden worden gevonden. Carter et al. (2016b) suggereren dat de opname van stoffen in regenwormen een complexe interactie is van meerder factoren en processen en niet uitsluitend afhankelijk is van een enkele bodemparameter.

Opnameprocessen in de regenworm via poriënwater, gebaseerd op de bioaccumulatiefactor van (ECHA, 2016; Jager, 1998), wordt beschreven in vergelijking 27. Met een standaardwaarde voor de regenworm:  $P_{\text{regenworm}} = 1 \text{ kg L}^{-1}$  (Jager, 1998). Voor de berekening van geïoniseerde organische stoffen, zoals APIs, wordt  $K_{OW}$  vervangen door  $D_{OW}$ , zoals beschreven in paragraaf 3.1.2.

ACTIEVE FARMACEUTISCHE INGREDIËNTEN IN HET MILIEU; EEN PROCESBESCHRIJVING OM ACCUMULATIE IN LANDBOUWBODEMS, LANDBOUWGEWASSEN EN TERRESTRICHE VOEDSELKETENS TE MODELLEREN.

$$BCF_{regenworm} = \frac{0,84 + 0,012K_{ow}}{\rho_{regenworm}} \quad \text{vergelijking 27}$$

Waarin:

$BCF_{regenworm}$	bioaccumulatiefactor regenworm	$L \text{ kg}_{wwt}^{-1}$
$K_{ow}$	<i>n</i> -octanol/water partiticoëfficiënt	
$\rho_{regenworm}$	dichtheid regenworm	$kg \text{ L}^{-1}$

De poriënwaterbenadering beschrijft opnameprocessen vanuit de bodem en darminhoud van de regenworm (EFSA, 2009; Sijm et al., 2007) Dit proces beschrijft de bioaccumulatie in regenwormen, op basis van de verdeling van stoffen tussen bodem, poriënwater en interne (vet en water) fase van de worm en wordt beschreven in vergelijking 28

$$C_{regenworm} = \frac{BCF_{regenworm} \cdot C_{poriënwater} + C_{bodem} F_{darm} CONV_{bodem}}{1 + F_{darm} CONV_{bodem}} \quad \text{vergelijking 28}$$

Waarin de  $CONV_{bodem}$  de conversiefactor is voor de bodemconcentratie nat-droog gewicht bodem [ $kg_{wwt} \text{ kg}_{dwt}^{-1}$ ].

$$CONV_{bodem} = \frac{\rho_{bodem}}{F_{vast} \cdot \rho_{vast}} \quad \text{vergelijking 29}$$

Waarin:

$C_{regenworm}$	Concentratie in regenworm	$mg \text{ kg}^{-1}$
$BCF_{regenworm}$	Bioaccumulatiefactor regenworm	$L \text{ kg}^{-1}$
$C_{poriënwater}$	Concentratie poriënwater	$mg \text{ L}^{-1}$
$F_{darm}$	fractie van darminhoud in regenworm	$kg_{dwt} \text{ kg}_{wwt}^{-1}$
$\rho_{bodem}$	bulkdichtheid van natte bodem	$kg_{wwt} \text{ m}^{-3}$
$F_{vast}$	volumefractie vaste deeltjes in bodem	$m^3 \text{ m}^{-3}$
$\rho_{vast}$	bulkdichtheid van vaste fase	$kg_{dwt} \text{ m}^{-3}$

Bijschrift: wwt: nat gewicht en dwt: drooggewicht.

De fractie darminhoud ten opzichte van de regenworm is afhankelijk van de bodemgesteldheid en het beschikbare voedsel. Gerapporteerde waarden variëren van 2-20% ( $kg_{dwt} \text{ kg}_{wwt}^{-1}$ ), een redelijke waarde is 10% (ECHA, 2016).

De eindconcentratie stof in de regenworm is de totaal opgenomen concentratie uit het poriënwater en opname via de bodem. Deze blootstellingsbenadering is geschikt als basis voor een model.

Voor een uitgebreide beschrijving van de verschillende eenheden wordt verwezen naar het werkpakket: accumulatie van actieve farmaceutische ingrediënten (APIs) in terrestrische voedselketens (Bijlage B).

### 3.8.2 Van worm tot wormetende vogel

Bioaccumulatie in hogere trofische niveaus wordt beschreven door de biomagnificatie (BMF) of trofische magnificatie (TMF). Het proces wanneer voedsel de belangrijkste bron is van bioaccumulatie is biomagnificatie en wordt beschreven volgens vergelijking 30 (Sijm et al., 2007). Uit het SLR zijn geen artikelen naar voren gekomen waar de BMF beschreven wordt op basis van de  $K_{ow}$  of  $D_{ow}$ . In de voedselketen worm → wormetende vogel, geldt dat  $C_{food}$  de concentratie APIs in regenwormen is: dus  $C_{food} = C_{regenworm}$

$$BMF = \frac{C_o}{C_{food}} = \frac{E_f \cdot f}{k_e} \quad \text{vergelijking 30}$$

ACTIEVE FARMACEUTISCHE INGREDIËNTEN IN HET MILIEU; EEN PROCESBESCHRIJVING OM ACCUMULATIE IN LANDBOUWBODEMS, LANDBOUWGEWASSEN EN TERRESTRICHE VOEDSELKETENS TE MODELLEREN.

$$\frac{dC_o}{dt} = E_f \cdot f \cdot C_{food} - k_e C_o \quad \text{vergelijking 31}$$

Waarin:

$C_o$	Concentratie in regenworm	mg kg <sup>-1</sup>
$E_f$	efficiëntie van opname via voeding	-
$f$	voedingssnelheid	Kg <sub>food</sub> kg <sub>bw</sub> <sup>-1</sup> d <sup>-1</sup>
$C_{food}$	concentratie voedsel	mg kg <sup>-1</sup>
$k_e$	eliminatieconstante	d <sup>-1</sup>

Wanneer  $f$  bekend is, en  $f$  is constant, kan bovenstaande vergelijking opgelost worden middels vergelijking 32:

$$C_o(t) = \frac{E_f \cdot f \cdot C_{food}}{k_e} \cdot 1 - e^{-k_e t} \quad \text{vergelijking 32}$$

De biomagnificatie (BMF) is de verhouding tussen de stofconcentratie in een organisme en de concentratie van die stof in voedsel (Starrfelt et al., 2013). Een BMF van  $\geq 1$ , of een BCF  $\geq 100$  is een potentiële indicatie voor bioaccumulatie (European Commission, 2018).

De trofische magnificatiefactor (TMF) representeert het dieet gewogen gemiddelde factor van de chemische residuen in voedselwebben en is de gemiddelde factoriële verandering van het ene trofische niveau naar het volgende trofische niveau in een specifieke voedselketen (Burkhard et al (2013)). De TMF wordt door Starrfelt et al. (2013) als de meest realistische kwantitatieve maatstaf gezien voor bioaccumulatie van contaminanten in een voedselweb. De trofische magnificatiefactor wordt verkregen uit de helling (slope) van de log-getransformeerde genormaliseerde concentraties van stoffen in organismen in de gehele voedselketen als functie van het trofische niveau van die organismen (ECHA, 2017c).

## 4 Discussie en conclusie

### 4.1 Discussie

Het doel van dit onderzoek is het verkennen van mogelijkheden om het ePiE mode uit te breiden. Het ePiE mode voorspelt de concentratie van APIs in Europese oppervlaktewateren en sedimenten op basis van regionale medicijnconsumptiedata (Oldenkamp et al., 2018). Om middels een model voorspellingen te is er informatie nodig over de fysische, chemische en biologische processen en omgevingsinvloeden van APIs in een milieucompartiment. De nadruk ligt in dit onderzoek daarom op het inzichtelijk maken van de processen die invloed hebben op de API-accumulatie in landbouwgronden, landbouwgewassen en voedselketens.

Enkele lidstaten in Europa gebruiken zuiveringsslib als meststof en effluent voor irrigatie van landbouwgronden. Het gebruik van effluent voor irrigatie en zuiveringsslib voor bemesting van landbouwgronden varieert per lidstaat. In Nederland is het gebruik van zuiveringsslib als meststof verboden, maar andere lidstaten hebben hun eigen regels. Ook het gebruik van effluent verschilt per lidstaat. Vaak wordt in drogere gebieden effluent direct gebruik als irrigatiewater voor hun landbouwgewassen (Al-Farsi, Ahmed, Al-Busaidi, & Choudri, 2018).

#### 4.1.1 Fysische, chemische en biologische processen

De invloeden van omgevingscondities op de interactie tussen stof- en bodemeigenschappen, en daarmee het gedrag van APIs in landbouwgronden, zijn complex (Camotti Bastos et al., 2020; Monteiro & Boxall, 2009). Het uitrijden van meststoffen en irrigatie met effluent zorgen ervoor dat de eigenschappen van de bodem, zoals de zuurgraad, veranderen (Camotti Bastos et al., 2020; Monteiro & Boxall, 2009). Kleine verschillen in zuurgraad in de toplaag van de bodem kan invloed hebben op de dissociatie van APIs en daarmee de mobiliteit (Camotti Bastos et al., 2020). Er bestaan eveneens APIs die twee verschillende waarden hebben voor de  $pK_a$ , deze APIs kunnen dan in de bodem voorkomen als zowel neutrale als basische of zure APIs (Malchi, Maor, Tadmor, Shenker, & Chefetz, 2014). Het gebruik van effluent voor irrigatiedoeleinden in de landbouw is niet verwerkt in de reservoir-modelmatige benadering, gebaseerd op de richtlijnen van de EMA en de ECHA.

Zuurgraad en de aanwezigheid van organische stof, kleimineralen en metaal(hydr)oxiden in de bodem zijn belangrijke eigenschappen die accumulatie van APIs in de bodemmatrix beïnvloeden. De bodem is een dynamisch systeem met bodemleven, planten(wortels) en bodemverstoringen. Deze factoren hebben invloed op de bodemstructuur, vermenging van stoffen en doorlatendheid van water en zuurstof (Tysmans et al., 2016). Al deze processen kunnen invloed hebben op de mobiliteit en degradatie van APIs in de bodemmatrix (Qin, Chen, & Zhuang, 2017; Tysmans et al., 2016). Deze processen en hun invloed op mobiliteit en accumulatie zijn grotendeels onbekend op basis van de resultaten van het uitgevoerde literatuuronderzoek. Er is nog weinig bekend via welke mechanismen opgeloste organische stof bijdraagt aan de accumulatie en uitspoeling van APIs (Chefetz, Mualem, & Ben-Ari, 2008).

Planten hebben de potentie om APIs uit het milieu te verwijderen, dit is onder meer afhankelijk van de soort plant en de fysio-chemische eigenschappen van de API (Madikizela et al., 2018). Grassen kunnen bijvoorbeeld door een verhoogde zonnestraling in de zomer bijdragen aan de fotolyse van APIs (Biel-Maeso, Corada-Fernández, & Lara-Martín, 2018). Echter, het metabolisme van planten leidt niet altijd tot degradatie van een API. Er kunnen metabolieten gevormd worden die later terug getransformeerd kunnen worden naar hun oorspronkelijke stof, of de metabolieten zijn net zo schadelijk als de oorspronkelijke stof (Delli Compagni et al., 2020). De opname van APIs in planten hangt af van onder meer de pH en ion samenstelling in de verschillende onderdelen van de plantencel (Trapp, 2004). Zowel de elektrische aantrekking en afstoting van de geïoniseerde APIs aan het negatief geladen membraan en het effect van de ion-trap beïnvloeden de accumulatie in de wortels (Christou et al., 2019; Trapp, 2009). Verschillende planten hebben verschillende patronen voor opname en translocatie (Al-Farsi et al., 2017). De plantgroei verloopt initieel exponentieel, maar wanneer de plant rijpt verminderd de groei en uiteindelijk stopt de groei (Rein et al., 2011). Ook is het van belang of de plant tijdens een regenseizoen of in een droger seizoen groeit. Bij planten die met veel stress te maken hebben wordt minder water opgenomen en neemt de groei en ontwikkeling af. Als gevolg hiervan vermindert de

ACTIEVE FARMACEUTISCHE INGREDIËNTEN IN HET MILIEU; EEN PROCESBESCHRIJVING OM ACCUMULATIE IN LANDBOUWBODEMS, LANDBOUWGEWASSEN EN TERRESTRICHE VOEDSELKETENS TE MODELLEREN.

potentiële opname van APIs (Christou et al., 2019). Bij een hogere transpiratie zal de opnamesnelheid toenemen en kunnen er potentieel meer APIs accumuleren (Trapp, 2009).

Voor de opname van APIs door planten is het van belang om de verschillende soorten opname- en transportsystemen van planten te bekijken (Christou et al., 2019). Bladgroenten hebben geen barrière tegen de translocatie van APIs vanuit de wortel naar het blad, waardoor er een hogere concentratie en bioaccumulatie in het blad is. Daarnaast wordt de opname ook bepaald door verschillen in fysiologie. Een voorbeeld hiervan is het verschil in opname tussen komkommers en tomaten. Komkommers hebben door hun chlorofylgehalte vergelijkbare fysiologische reacties en functies als het blad. Tomaten hebben daarentegen een andere fysiologie. Dus wanneer de planten onder gelijke omstandigheden gekweekt worden zullen beide andere accumulatiepatronen laten zien (Christou et al., 2019).

Omgevingsinvloeden zoals neerslag en temperatuur zorgen voor variërende resultaten van bioaccumulatiemodellen voor de terrestrische voedselketens. De hoeveelheid neerslag in een gebied zorgt voor een andere verhouding organisch stofgehalte in de bodem en een andere verhouding met het poriënwater. Dit beïnvloedt de opname van APIs via het poriënwater in regenwormen (Sijm et al., 2000). Deze variabelen worden niet meegenomen in het beschreven model uit hoofdstuk 3.6, terwijl een andere concentratie APIs in regenwormen, wellicht zorgt voor een andere concentratie APIs in toppredatoren. Secundaire vergiftiging is in dit onderzoek alleen gebaseerd op contaminatie via predatie. Hierbij is enkel gekeken naar vogels die regenwormen consumeren. De input voor de blootstellingsroutes van de worm is in dit onderzoek diffuus. Er is geen rekening gehouden met het voedselweb, waarbij predatoren diverse organismen consumeren. Voor een betere voorspelling schrijven Shore et al. (2014) dat bij gewervelde organismen, waarbij sprake is van secundaire vergiftiging, rekening gehouden moet worden met voedingsvoorkeuren. Vrij rondlopende vogels hebben een variabel voedingspatroon (Bean et al., 2017). Sommige aaseters voeden zich bijvoorbeeld actief met karkassen en waardoor het mogelijk is dat ze zich voornamelijk voeden met gecontamineerde organismen, die medicinaal zijn behandeld. Organische stoffen accumuleren waarschijnlijk sneller in organismen die zich bij voorkeur voeden met orgaanvlees. Deze blootstellingsroute versterkt de bioaccumulatie langs de voedselketens (Shore et al., 2014). Verfijning van de voedselvoorkeuren levert een betere schatting van het bioaccumulatie van APIs op. Voedselketens die beginnen bij herbivoren, zijn tevens niet meegenomen in dit onderzoek.

#### **4.1.2 Onderzoek uitgevoerd in laboratoria**

Om de interactie tussen de processen verder te analyseren en valideren voor meer bodemtypen, landbouwgewassen, voedselketens, APIs en omgevingsinvloeden zijn uitgebreidere datasets nodig (Lees et al., 2016). Veel studies zijn uitgevoerd in laboratoriumomstandigheden met hogere, niet-milieurepresentatieve concentraties, waardoor de mobiliteit en accumulatie van APIs in realiteit kan verschillen (Schmidtová et al., 2020; Wojslawski, Biak-Bielińska, Stepnowski, & Dołżonek, 2019). De artikelen die voor dit onderzoek zijn gebruikt, beschrijven weinig omgevingscondities die van invloed zijn op de accumulatie van APIs in de bodem. De impact en omvang van omgevingscondities op de resultaten is daardoor op basis van de gebruikte literatuur niet eenduidig te onderbouwen. De meeste onderzoeken naar APIs in landbouwgewassen en voedselketens zijn gedaan onder gecontroleerde omstandigheden, waarbij de planten en dieren aan een hogere concentratie APIs zijn blootgesteld dan in het milieu (Keerthanan et al., 2020). Onderzoek naar de inname van plantaardige producten laat zien dat er geen potentieel risico is voor de humane gezondheid van de onderzochte APIs (Christou et al., 2019; de Santiago-Martín et al., 2020; Delli Compagni et al., 2020; García-Santiago, Garrido, Lema, & Franco-Uriá, 2017; Keerthanan et al., 2020). Echter is er weinig specifiek onderzoek naar de lange termijn gezondheidseffecten van APIs in voedingsmiddelen (Keerthanan et al., 2020).

Daarnaast richten veel studies zich op een specifieke API terwijl in de praktijk een mix van APIs wordt aangevoerd (Kočárek et al., 2016; Vassilis et al., 2016). Degradatieprocessen zorgen tevens voor verschillende resultaten zoals sterk variërende halfwaardetijden (Dodgen, Li, Wu, Lu, & Gan, 2014; Monteiro & Boxall, 2009; Mroziński & Stefańska, 2014). Degradatie leidt tot eliminatie van APIs maar betekent niet noodzakelijkerwijs dat de stof die ontstaat onschadelijk is. Degradatie kan leiden tot stoffen die stabiel, persistenter en/of meer schadelijk zijn (Al-Khazrajy & Abdallah, 2020; Camotti Bastos et al., 2020; Dodgen et al., 2014; Monteiro & Boxall, 2009). De invloed van (micro)organismen en omgevingsinvloeden zoals seizoenswisselingen op degradatie, kunnen groot zijn (Bertin et al., 2020;



ACTIEVE FARMACEUTISCHE INGREDIËNTEN IN HET MILIEU; EEN PROCESBESCHRIJVING OM ACCUMULATIE IN LANDBOUWBODEMS, LANDBOUWGEWASSEN EN TERRESTRICHE VOEDSELKETENS TE MODELLEREN.

Carter et al., 2014), maar zijn niet eenduidig aangetoond in verschillende onderzoeken (Bertin et al., 2020; Monteiro & Boxall, 2009).

#### 4.1.3 Modellen

Het modelleren van gedrag van APIs in de bodem is zeer complex vanwege onzekerheden van belangrijke processen in de bodem (García-Santiago et al., 2017). In de reservoir-modelmatige benadering zijn niet alle processen als individuele factor opgenomen. De voorspelde accumulatie middels deze benadering is volledig afhankelijk van de juistheid van input data (om  $PEC_{\text{bodem}}$  te berekenen) en volledigheid en correcte verwerking van de eliminatieprocessen (parameter  $k$ ).

Het richtlijndocument van de EMA (2018) gaat uit van biodegradatie als belangrijkste proces van eliminatie van APIs uit de bodemmatrix. De potentiële opname door organismen en uitspoeling naar diepere bodemlagen en grondwater wordt buiten beschouwing gelaten. Zowel EMA (2018) als ECHA (2016) berekenen concentratie en accumulatie voor uitrijden van slib of mest, niet voor irrigatie met effluent. De concentratie APIs in de bodem na irrigatie met effluent is wel relatief eenvoudig te berekenen middels de geschetste aanpassing van vergelijking 11.

De op de distributiecoëfficiënt gebaseerde benadering levert een accurate voorspelling op over de sorptie-affiniteit van een API, afhankelijk van stof- en bodemeigenschappen. Gebaseerd op de gebruikte dataset van Li et al. (2020) zijn de resultaten statistisch significant ( $p=0.05$ ). De dataset bestaat uit 26 verschillende APIs in combinatie met verschillende bodemtypen. Deze relatief kleine steekproef in het grote spectrum van duizenden APIs vraagt verdere evaluatie van nauwkeurigheid en toepasbaarheid op het hele spectrum van stof- en bodemeigenschappen.

Het plantopname model aangevuld met het model voor elektrolyten van Trapp (2009) is een vrij compleet model dat gebruikt kan worden om de opname van APIs te kunnen voorspellen. Het Multi-Cascade model van Rein et al., (2011) is meer overzichtelijk beschreven, maar heeft nog geen aanvullende modules voor ioniserende stoffen.

Het plantopname model van Trapp (2009) wordt gevalideerd door resultaten te vergelijken met de gevonden waarden uit een studie van Mikes et al. (2009). De voorspelde gegevens naderen de gevonden waarden, waarbij ze laten zien dat plantparameters een grote impact hebben op de opname van stoffen door een plant (Trapp, 2015).

De BIO Intelligence Service (2013) schrijft dat bestaande bioaccumulatiemodellen ongeschikt zijn om APIs in voedselketens te modelleren, omdat de modellen niet toepasbaar zijn op de fysisch-chemische eigenschappen van APIs. De modellen waarin de bioconcentratie gebaseerd is op de  $K_{ow}$ -waarden, kunnen gebruikt worden voor geïoniseerde stoffen als de  $K_{ow}$  vervangen wordt door de  $D_{ow}$  (Escher et al., 2020). De BCF-modellen zijn gebaseerd op een massabalansbenadering. De massabalansbenadering is niet noodzakelijk in evenwicht met de omgeving. Een stabiele toestand wordt voornamelijk bereikt voor kleine waterorganismen, zoals algen, watervlooien en visembryo's (Escher et al., 2020). Meer data over de concentratie van geïoniseerde stoffen in terrestrische organismen zal moeten uitwijzen in hoeverre de berekeningen toepasbaar zijn op terrestrische organismen. Daarnaast is in de berekeningen geen rekening gehouden met het binden van ionensoorten aan plasma (Escher et al., 2020). Verschillen in vet- en eiwitgehalte van dierlijk weefsel kunnen leiden tot soortafhankelijke distributie (Engelen, Hakkinen, Money, Rikken, & Vermeire, 2007). De artikelen uit het SLR geven geen beschrijving van de processen die betrokken zijn bij het binden van geïoniseerde stoffen aan plasma of de distributie bij verschillende vet- en eiwitgehalten in dierlijk weefsel.

Volgens de ECHA (2016) is vergelijking 27 een goede weergave van de opnameprocessen in regenwormen die in water worden gehouden. Voor bodemblootstelling is de spreiding van de resultaten groter en zijn de experimentele BCF's lager dan de voorspellingen van het model, met name voor stoffen met een  $K_{ow} \geq 5$ .

Voor het valideren van de bioaccumulatiemodellen voor de terrestrische voedselketens beschreven in dit onderzoek (vergelijking 27-32), zijn geen datasets gevonden die voldoende gegevens bevatten.

ACTIEVE FARMACEUTISCHE INGREDIËNTEN IN HET MILIEU; EEN PROCESBESCHRIJVING OM ACCUMULATIE IN LANDBOUWBODEMS, LANDBOUWGEWASSEN EN TERRESTRICHE VOEDSELKETENS TE MODELLEREN.

Wanneer meer data uit veldstudies beschikbaar komen, waarin de concentratie APIs in terrestrische organismen zijn gemeten, kunnen de beschreven modellen gevalideerd en geoptimaliseerd worden.

## 4.2 Conclusie

Centraal in dit onderzoek staat de vraag: *Welke fysische, chemische en biologische processen en omgevingscondities zijn van invloed op de accumulatie van actieve farmaceutische ingrediënten (APIs) en op welke wijze kunnen deze processen en condities worden verwerkt in een accumulatie-voorspellend model voor landbouwbodems, landbouwgewassen en terrestrische voedselketens?*

### 4.2.1 Stofeigenschappen, omgeving en processen

#### Landbouwbodems

De processen die leiden tot accumulatie van APIs in de bodemmatrix zijn afhankelijk van de combinatie van stofeigenschappen en bodemeigenschappen. Daarbij speelt de zuurgraad van de bodem en de zuurdissociatieconstante van APIs een grote rol. De combinatie van zuurgraad en zuurdissociatieconstante bepaalt of stoffen in geïoniseerde vorm voorkomen en verbindingen aangaan met reactieve deeltjes uit de vaste bodemmatrix waardoor ze kunnen accumuleren.

Neutrale APIs accumuleren in de bodem door sorptie aan het apolaire koolstofdeel van organische moleculen. (Zwak) basische APIs komen in de meeste bodems voor als kationen en adsorberen aan negatief geladen bodemdeeltjes zoals organische stof en kleimineralen. (Zwak) zure APIs accumuleren minder goed door de beperkte capaciteit van de bodem om anionen te binden en hebben groter risico op uitspoelen. APIs in oplossing zijn beter biobeschikbaar en receptief voor degradatieprocessen. Eliminatieprocessen in de bodemmatrix worden voornamelijk gevormd door (bio)degradatie en uitspoeling.

De belangrijkste bodemeigenschap, positief gecorreleerd met accumulatie van APIs in de bodemmatrix, is de aanwezigheid van organische stof, kleimineralen en metaal(hydr)oxiden. De aanwezigheid van deze stoffen in de bodem zorgt voor capaciteit om kationen te binden, de capaciteit om anionen te binden is daarentegen beperkt.

#### Landbouwgewassen

De belangrijkste stofeigenschappen die van invloed zijn op het gedrag van APIs in landbouwgewassen zijn de zuurdissociatieconstante ( $pK_a$ ) van de API en de zuurgraad (pH) van de oplossing waarin die API zich bevindt. Daarnaast spelen ook de molecuulgrootte, oplosbaarheid en polariteit van de API een rol. Omgevingscondities spelen een rol bij het opname en transportmechanisme van landbouwgewassen. De samenstelling van de bodem speelt een belangrijke rol in de ionisatie en binding van APIs aan bodemdeeltjes. Dit heeft invloed op de potentie van APIs om opgenomen te worden door landbouwgewassen. Wanneer APIs in hun neutrale vorm worden opgenomen, kunnen ze ioniseren in de plantencel.

Er zijn verschillende onderzoeken gedaan naar de hoeveelheid APIs in landbouwgewassen. Deze onderzoeken zijn onder gecontroleerde omstandigheden gedaan, met vaak maar één of enkele APIs. Er is vrijwel geen onderzoek gedaan naar mixen van APIs en hun consequenties. Ook de impact van APIs op de humane gezondheid is niet geheel duidelijk. Momenteel lijkt er geen nadelig gezondheidseffect te zijn. Maar lange termijn effectstudies zijn nog niet uitgevoerd.

#### Terrestrische voedselketens

Belangrijke stofeigenschappen die invloed hebben op de biobeschikbaarheid en de bioaccumulatie van ioniserende stoffen in terrestrische voedselketens zijn de n-octanol/waterpartitie, ionisatie en de partiticoëfficiënt organische koolstof.

De partiticoëfficiënt n-octanol/water ( $K_{ow}$ ) is één van de belangrijkste fysisch-chemische parameters en wordt gebruikt in schattingsmodellen voor de bioaccumulatie. De concentratie opgeloste stof in octanol is representatief voor het vetweefsel in mensen en dieren. De  $K_{ow}$  is goed toepasbaar bij neutrale en niet-polaire organische verbindingen (Hermens et al., 2013). De effectieve hydrofobiciteit van ioniserende stoffen kan geschat worden middels de n-octanol/water distributieratio ( $D_{ow}$ ).

ACTIEVE FARMACEUTISCHE INGREDIËNTEN IN HET MILIEU; EEN PROCESBESCHRIJVING OM ACCUMULATIE IN LANDBOUWBODEMS, LANDBOUWGEWASSEN EN TERRESTRICHE VOEDSELKETENS TE MODELLEREN.

Bioaccumulatiemodellen voor neutrale stoffen gebaseerd op  $K_{ow}$ , kunnen aangepast worden voor ioniseerbare organische stoffen door de  $K_{ow}$  te vervangen door de ionisatie-gecorrigeerde  $D_{ow}$ .

Voor de accumulatie van stoffen uit de bodem in regenwormen, is de partiticoëfficiënt organisch materiaal ( $K_{oc}$ ) van belang. De  $K_{oc}$  is gecorreleerd met de octanol-waterverdelingscoëfficiënt, waardoor de ionisatie-gecorrigeerde  $D_{ow}$  gebruikt kan worden om de  $K_{oc}$  van geïoniseerde stoffen te berekenen. De totale  $K_{oc}$  van ioniserende stoffen is het resultaat van de som van de bijdragen van de neutrale en de ionische fractie.

Accumulatie is een algemene term voor het nettoresultaat van absorptie (opname), distributie, metabolisme en excretie van een stof in een organisme. De opname van stoffen in regenwormen is een complexe interactie van meerder factoren en processen. Bodemorganismen kunnen, behalve via voeding, stoffen opnemen via poriënwater of via bodemdeeltjes. Het poriënwater domineert de belangrijkste route voor opname en accumulatie voor neutrale verbindingen met een  $\log K_{ow} < 5$ . Regenwormen nemen verbindingen die meer hydrofoob zijn op uit voedsel.

#### 4.2.2 Modellen

##### Landbouwbodems

In dit onderzoek zijn twee procesbeschrijvingen gepresenteerd waarin de natuurwetenschappelijke processen, die bijdragen aan accumulatie van APIs in landbouwgronden, dienen als input voor een accumulatie-voorspellend model.

Een reservoir-modelmatige benadering, gebaseerd op Europese richtlijndocumenten van de EMA en ECHA, is gebaseerd op een afnemende concentratie over tijd door degradatie en uitspoeling. Deze benadering kan gebruik maken van de input (regionale consumptiedata) zoals deze gebruikt wordt voor het ePiE mode. Wanneer consumptiedata en zuiveringsprocessen in RWZIs correct worden gemodelleerd leidt dit tot bruikbare concentraties APIs in zuiveringsslib en effluent. Deze concentraties APIs in zuiveringsslib en effluent kunnen samen met data over het periodiek uitrijden of besproeien van landbouwgronden als input dienen voor de modellering van API-accumulatie in landbouwbodems. Naast de startconcentratie is degradatie opgenomen als hoofdproces van API-eliminatie uit het bodemreservoir. De degradatiesnelheid wordt gemodelleerd door gebruik van een eerste-orde exponentiele curve aan de hand van experimenteel bepaalde halfwaardetijden.

De theoretische bepaling van de distributiegoëfficiënt op basis waarvan bindingsaffiniteit van een stof kan worden voorspeld aan de vaste matrix leidt niet tot een specifieke concentratie (PEC). Deze benadering sluit niet direct aan bij het ePiE mode door gebruik te maken van stofstromen en/of consumptiedata. Deze benadering is wel geschikt om focus aan te brengen in monitoringsstudies en onderzoeksinspanningen. Daarom is deze benadering een geschikt instrument om (scenario gebaseerd) verwachte hotspots te bepalen op basis van stofeigenschappen en bodemeigenschappen.

##### Landbouwgewassen

In dit onderzoek is eveneens gekeken naar bestaande plantopname modellen, waarbij met name modellen zijn gevonden voor niet ioniseerbare stoffen. Een van de beschreven modellen heeft een aanvullende module voor elektrolyten. Dit plantopname model samen met het model voor elektrolyten zou gebruikt kunnen worden voor de opname van APIs. Daarnaast is een model voor de onregelmatige processen, zoals bemesting, noodzakelijk voor een dynamisch model. Echter, wanneer de hoeveelheid parameters toenemen zoals bij ioniserende stoffen, wordt het steeds ingewikkelder een model op te zetten die de juiste voorspelling doet.

##### Terrestrische voedselketens

Het bioaccumulatiemodel van de EFSA beschrijft de opname van stoffen in regenwormen via zowel het poriënwater als via voeding. Door de  $K_{ow}$  in het model te vervangen door de  $D_{ow}$  kan het model aangepast worden voor ioniserende stoffen, waardoor het model gebruikt kan worden voor het modelleren van de accumulatie van ioniserende in de terrestrische voedselketens.

Biomagnificatie beschrijft het proces dat plaatsvindt wanneer voedsel de belangrijkste bron van bioaccumulatie is, zoals bij wormetende vogels. Uit het systematisch literatuuronderzoek zijn geen

ACTIEVE FARMACEUTISCHE INGREDIËNTEN IN HET MILIEU; EEN PROCESBESCHRIJVING OM ACCUMULATIE IN LANDBOUWBODEMS, LANDBOUWGEWASSEN EN TERRESTRICHE VOEDSELKETENS TE MODELLEREN.

artikelen gevonden waar de BMF voor terrestrische organismen beschreven wordt op basis van de  $K_{ow}$ ,  $D_{ow}$  of ioniserende stoffen.

Op dit moment kan er geen uitspraak worden gedaan over de betrouwbaarheid van modellen uit dit onderzoek. Voor een accurate voorspelling van de accumulatie van APIs in de terrestrische voedselketen is meer data nodig van concentraties APIs in terrestrisch organismen. Nadat de modellen gevalideerd en voldoende betrouwbaar zijn, kunnen de modellen een uitbreiding vormen van het ePiE model. Tevens vormen de modellen na validatie een mogelijke aanvulling binnen de risicobeoordeling van APIs in het terrestrische milieu, waardoor kennis en inzichten over de verspreiding en de effecten van APIs in het terrestrische milieu toenemen. De afname van dierpopulaties, zoals bij gieren, kunnen vervolgens in de toekomst voorkomen worden.

## 5 Aanbevelingen

Om de nauwkeurigheid en volledigheid van fysische, chemische, biologische processen en omgevingscondities uit te breiden, en de toepasbaarheid van accumulatie-voorspellende modellen verder te ontwikkelen, worden per deelvraag de volgende vervolgonderzoeken aanbevolen.

### Landbouwbodems

- Het uitbreiden van hoogwaardige datasets met meer verschillende APIs en bodemtypen om onderzoeksresultaten en modelmatige benaderingen tegen representatieve milieuconcentraties te kunnen valideren.
- Het verder onderzoeken van de rol en mechanismen van opgeloste organische stof en de invloed ervan op mobiliteit en accumulatie van APIs in de bodemmatrix.
- Het onderzoeken in welke mate mixen van verschillende APIs invloed hebben op mobiliteit, degradatie en accumulatie van APIs in landbouwbodems.
- Het onderzoeken van de invloed van omgevingscondities op accumulatie- en eliminatieprocessen van APIs in landbouwbodems.
- Het in kaart brengen van eliminatieprocessen en deze als samengestelde parameter verwerken in accumulatie-voorspellende modellen (reservoir gebaseerd).
- Het onderzoeken en opnemen van dierlijke mest en effluent als stofstroom van APIs naar de terrestrische omgeving.
- Het onderzoeken in welke mate distributiedata van slib, effluent en mest beschikbaar is om accumulatie-voorspellende modellen ruimtelijk expliciet te maken.
- Het evalueren van meer soorten modellen op nauwkeurigheid en aansluiting op het ePiE mode. Naast de twee onderzochte benaderingen zijn er nog diverse andere modellen beschikbaar om organische verontreiniging in (landbouw)bodems te voorspellen.

### Landbouwgewassen

- Het Vergroten van de kennis over achterliggende mechanismen van opname, translocatie, accumulatie en metabolisme van APIs in landbouwgewassen.
- Het onderzoeken van de effecten van APIs op landbouwgewassen.
- Vergroten kennis van mengsels met APIs (zowel onderling als met andere stoffen) en welke invloed deze mengsels hebben op opname en accumulatie door landbouwgewassen.
- Verzamelen van uitgebreide data over door landbouwgewassen opgenomen APIs.
- Valideren en uitbreiden van het plantopname model van Trapp (2009).

### Terrestrische voedselketens

- Kennis uitbreiden over absorptie, distributie, metabolisme en excretie van ioniserende stoffen en APIs bij terrestrische organismen.
- Kennis uitbreiden over de opnameroutes van ioniserende stoffen en APIs binnen voedselwebben en voedselketens bij terrestrische organismen.
- De effecten van accumulatie van combinaties van APIs in terrestrische organismen onderzoeken.
- Veldstudies uitvoeren om de concentratie ioniserende stoffen en APIs in terrestrische organismen te meten.
- Huidige modellen valideren aan de hand van de verzamelde data.
- Effecten van omgevingsinvloeden onderzoeken en overwegen om dit mee te nemen in toekomstige modelbeschrijvingen.

## Referenties

- Abbasi, N. A., Malik, R. N., Frantz, A., & Jaspers, V. L. B. (2016). A review on current knowledge and future prospects of organohalogen contaminants (OHCs) in Asian birds. *Science of the Total Environment*, 542(A), 411–426. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2015.10.088>
- Al-Farsi, R., Ahmed, M., Al-Busaidi, A., & Choudri, B. S. (2018). Assessing the presence of pharmaceuticals in soil and plants irrigated with treated wastewater in Oman. *International Journal of Recycling of Organic Waste in Agriculture*. <https://doi.org/10.1007/s40093-018-0202-1>
- Al-Farsi, R. S., Ahmed, M., Al-Busaidi, A., & Choudri, B. S. (2017). Translocation of pharmaceuticals and personal care products (PPCPs) into plant tissues: A review. *Emerging Contaminants*, 3(4), 132–137. <https://doi.org/10.1016/j.emcon.2018.02.001>
- Al-Khazrajy, O. S. A., & Abdallh, M. (2020). Sorption and degradation of ranitidine in soil: Leaching potential assessment. *Chemosphere*, 259, 127495. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2020.127495>
- Armitage, J. M., Erickson, R. J., Luckenbach, T., Ng, C. A., Prosser, R. S., Arnot, J. A., ... Nichols, J. W. (2017). Assessing the bioaccumulation potential of ionizable organic compounds: Current knowledge and research priorities. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 36(4), 882–897. <https://doi.org/10.1002/etc.3680>
- aus der Beek, T., Weber, F. A., Bergmann, A., Hickmann, S., Ebert, I., Hein, A., & Küster, A. (2016). Pharmaceuticals in the environment-Global occurrences and perspectives. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 35(4), 823–835. <https://doi.org/10.1002/etc.3339>
- Backhaus, T. (2014, November 19). Medicines, shaken and stirred: A critical review on the ecotoxicology of pharmaceutical mixtures. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, Vol. 369, p. 20130585. Royal Society of London. <https://doi.org/10.1098/rstb.2013.0585>
- Barbagli, A., Jensen, B. N., Raza, M., Schüth, C., & Rossetto, R. (2019). Assessment of soil buffer capacity on nutrients and pharmaceuticals in nature-based solution applications. *Environmental Science and Pollution Research*, 26(1), 759–774. <https://doi.org/10.1007/s11356-018-3515-8>
- Bean, T. G., Arnold, K. E., Lane, J. M., Bergström, E., Thomas-Oates, J., Rattner, B. A., & Boxall, A. B. A. (2017). Predictive framework for estimating exposure of birds to pharmaceuticals. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 36(9), 2335–2344. <https://doi.org/10.1002/etc.3771>
- Bergé, A., & Vulliet, E. (2015). Development of a method for the analysis of hormones and pharmaceuticals in earthworms by quick, easy, cheap, effective, rugged and safe (QuEChERS) extraction followed by liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC-MS/MS). *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 407(26), 7995–8008. <https://doi.org/10.1007/s00216-015-8972-z>
- Bertin, S., Yates, K., & Petrie, B. (2020). Enantiospecific behaviour of chiral drugs in soil. *Environmental Pollution*, 262. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2020.114364>
- Biel-Maeso, M., Corada-Fernández, C., & Lara-Martín, P. A. (2018). Monitoring the occurrence of pharmaceuticals in soils irrigated with reclaimed wastewater. *Environmental Pollution*, 235, 312–321. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2017.12.085>
- BIO Intelligence Service. (2013). *Study on the environmental risks of medicinal products, Final Report prepared for Executive Agency for Health and Consumers*.
- Borgman, O., & Chefetz, B. (2013). Combined effects of biosolids application and irrigation with reclaimed wastewater on transport of pharmaceutical compounds in arable soils. *Water Research*, 47(10), 3431–3443. <https://doi.org/10.1016/j.watres.2013.03.045>
- Boxall, A. B. A., Rudd, M. A., Brooks, B. W., Caldwell, D. J., Choi, K., Hickmann, S., ... Van Der Kraak, G. (2012). Pharmaceuticals and personal care products in the environment: What are the big questions? *Environmental Health Perspectives*, 120(9), 1221–1229. <https://doi.org/10.1289/ehp.1104477>
- Burns, E. E., Thomas-Oates, J., Kolpin, D. W., Furlong, E. T., & Boxall, A. B. A. (2017). Are exposure predictions, used for the prioritization of pharmaceuticals in the environment, fit for purpose? *Environmental Toxicology and Chemistry*, 36(10), 2823–2832. <https://doi.org/10.1002/etc.3842>

ACTIEVE FARMACEUTISCHE INGREDIËNTEN IN HET MILIEU; EEN PROCESBESCHRIJVING OM ACCUMULATIE IN LANDBOUWBODEMS, LANDBOUWGEWASSEN EN TERRESTRICHE VOEDSELKETENS TE MODELLEREN.

- Calderón-Preciado, D., Matamoros, V., & Bayona, J. M. (2011). Occurrence and potential crop uptake of emerging contaminants and related compounds in an agricultural irrigation network. *Science of the Total Environment*, 412–413, 14–19. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2011.09.057>
- Camotti Bastos, M., Soubrand, M., Le Guet, T., Le Floch, É., Joussein, E., Baudu, M., & Casellas, M. (2020). Occurrence, fate and environmental risk assessment of pharmaceutical compounds in soils amended with organic wastes. *Geoderma*, 375(June), 114498. <https://doi.org/10.1016/j.geoderma.2020.114498>
- Carter, L. J., Harris, E., Williams, M., Ryan, J. J., Kookana, R. S., & Boxall, A. B. A. (2014). Fate and uptake of pharmaceuticals in soil-plant systems. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 62(4), 816–825. <https://doi.org/10.1021/jf404282y>
- Carter, L. J., Ryan, J. J., & Boxall, A. B. A. (2016a). Does Uptake of Pharmaceuticals Vary Across Earthworm Species? *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*, 97(3), 316–322. <https://doi.org/10.1007/s00128-016-1875-7>
- Carter, L. J., Ryan, J. J., & Boxall, A. B. A. (2016b). Effects of soil properties on the uptake of pharmaceuticals into earthworms. *Environmental Pollution*, 213, 922–931. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2016.03.044>
- Chefetz, B., Mualem, T., & Ben-Ari, J. (2008). Sorption and mobility of pharmaceutical compounds in soil irrigated with reclaimed wastewater. *Chemosphere*, 73(8), 1335–1343. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2008.06.070>
- Christou, A., Papadavid, G., Dalias, P., Fotopoulos, V., Michael, C., Bayona, J. M., ... Fatta-Kassinos, D. (2019, March 1). Ranking of crop plants according to their potential to uptake and accumulate contaminants of emerging concern. *Environmental Research*, Vol. 170, pp. 422–432. Academic Press Inc. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2018.12.048>
- Chuang, Y. H., Liu, C. H., Sallach, J. B., Hammerschmidt, R., Zhang, W., Boyd, S. A., & Li, H. (2019). Mechanistic study on uptake and transport of pharmaceuticals in lettuce from water. *Environment International*, 131(June), 104976. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2019.104976>
- Compendium voor de Leefomgeving. (2020). Afzet van zuiveringsslib naar bestemming, 1981-2018. Retrieved January 12, 2020, from <https://www.clo.nl/indicatoren/nl0154-afzet-van-zuiveringsslib-naar-bestemming>
- Courtois, P., Rorat, A., Lemiere, S., Guyoneaud, R., Attard, E., Levard, C., & Vandenbulcke, F. (2019). Ecotoxicology of silver nanoparticles and their derivatives introduced in soil with or without sewage sludge: A review of effects on microorganisms, plants and animals. *Environmental Pollution*, 253, 578–598. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2019.07.053>
- D'Alessio, M., Onanong, S., Snow, D. D., & Ray, C. (2018). Occurrence and removal of pharmaceutical compounds and steroids at four wastewater treatment plants in Hawai'i and their environmental fate. *Science of the Total Environment*, 631–632(2018), 1360–1370. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2018.03.100>
- de Santiago-Martín, A., Meffe, R., Teijón, G., Martínez Hernández, V., López-Heras, I., Alonso Alonso, C., ... de Bustamante, I. (2020). Pharmaceuticals and trace metals in the surface water used for crop irrigation: Risk to health or natural attenuation? *Science of the Total Environment*, 705. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2019.135825>
- Delli Compagni, R., Gabrielli, M., Polesel, F., Turolla, A., Trapp, S., Vezzaro, L., & Antonelli, M. (2020). Risk assessment of contaminants of emerging concern in the context of wastewater reuse for irrigation: An integrated modelling approach. *Chemosphere*, 242, 125185. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2019.125185>
- Dodgen, L. K., Li, J., Wu, X., Lu, Z., & Gan, J. J. (2014). Transformation and removal pathways of four common PPCP/EDCs in soil. *Environmental Pollution*, 193, 29–36. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2014.06.002>
- Engelen, J. G. M. Van, Hakkinen, P. J., Money, C., Rikken, M. G. J., & Vermeire, T. G. (2007). Human Exposure Assessment. In *Risk Assessment of Chemicals: An Introduction* (pp. 195–226). [https://doi.org/10.1007/978-1-4020-6102-8\\_5](https://doi.org/10.1007/978-1-4020-6102-8_5)

ACTIEVE FARMACEUTISCHE INGREDIËNTEN IN HET MILIEU; EEN PROCESBESCHRIJVING OM ACCUMULATIE IN LANDBOUWBODEMS, LANDBOUWGEWASSEN EN TERRESTRICHE VOEDSELKETENS TE MODELLEREN.

- Escher, B. I., Abagyan, R., Embry, M., Klüver, N., Redman, A. D., Zarfl, C., & Parkerton, T. F. (2020). Recommendations for Improving Methods and Models for Aquatic Hazard Assessment of Ionizable Organic Chemicals. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 39(2), 269–286. <https://doi.org/10.1002/etc.4602>
- European Chemical Agency. (2016). *Guidance on information requirements and chemical safety assessment Chapter R.16: Environmental exposure assessment*.
- European Chemical Agency. (2017a). *Guidance on information requirements and chemical safety assessment, chapter R.7b: endpoint specific guidance* (Vol. 2012). <https://doi.org/10.2823/84188>
- European Chemical Agency. (2017b). *Guidance on Information Requirements and Chemical Safety Assessment Chapter R.7a: Endpoint specific guidance*. <https://doi.org/10.2823/337352>
- European Chemical Agency. (2017c). *Guidance on information requirements and chemical safety assessment Chapter R.7c: endpoint specific guidance*. <https://doi.org/10.2823/43472>
- European Commission. (2018). Technical Guidance For Deriving Environmental Quality Standards (Guidance Document No. 27). In *European Community Report* (Vol. 11-12 June).
- European Commission. (2020). Prioritisation and Risk Evaluation of Medicines in the EnviRonment | PREMIER Project | H2020 | CORDIS | European Commission. Retrieved September 16, 2020, from <https://cordis.europa.eu/project/id/875508>
- European Food Safety Authority. (2009). Guidance of EFSA Risk Assessment for Birds and Mammals. *EFSA Journal*, 7(12), 1438.
- European Medicines Agency. (2018). *Guideline on the environmental risk assessment of medicinal products for human use (draft version EMEA/CHMP/SWP/4447/00 rev 1)*. London. Retrieved from [www.ema.europa.eu/contact](http://www.ema.europa.eu/contact)
- Fang, Y., Karnjanapiboonwong, A., Chase, D. A., Wang, J., Morse, A. N., & Anderson, T. A. (2012). Occurrence, fate, and persistence of gemfibrozil in water and soil. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 31(3), 550–555. <https://doi.org/10.1002/etc.1725>
- Franco, A., Ferranti, A., Davidsen, C., & Trapp, S. (2010). An unexpected challenge: Ionizable compounds in the REACH chemical space. *International Journal of Life Cycle Assessment*, Vol. 15, pp. 321–325. Springer. <https://doi.org/10.1007/s11367-010-0165-6>
- Franco, A., Fu, W., & Trapp, S. (2009). Erratum: Influence of soil pH on the sorption of ionizable chemicals: Modeling advances (*Environmental Toxicology and Chemistry* (2009) 28 (458-464)). *Environmental Toxicology and Chemistry*, 28(9), 2018. <https://doi.org/10.1897/1552-8618-28.9.2018>
- Franco, A., & Trapp, S. (2008). Estimation of the soil-water partition coefficient normalized organic carbon for ionizable organic chemicals. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 27(10), 1995–2004. <https://doi.org/10.1897/07-583.1>
- Fryer, M. E., & Collins, C. D. (2003). Model intercomparison for the uptake of organic chemicals by plants. *Environmental Science and Technology*, 37(8), 1617–1624. <https://doi.org/10.1021/es026079k>
- García-Santiago, X., Garrido, J. M., Lema, J. M., & Franco-Uría, A. (2017). Fate of pharmaceuticals in soil after application of STPs products: Influence of physicochemical properties and modelling approach. *Chemosphere*, 182, 406–415. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2017.05.049>
- Gredelj, A., Polesel, F., & Trapp, S. (2020). Model-based analysis of the uptake of perfluoroalkyl acids (PFAAs) from soil into plants. *Chemosphere*, 244, 125534. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2019.125534>
- Grossberger, A., Hadar, Y., Borch, T., & Chefetz, B. (2014). Biodegradability of pharmaceutical compounds in agricultural soils irrigated with treated wastewater. *Environmental Pollution*, 185, 168–177. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2013.10.038>
- Guo, X., Liu, Y., Sun, F., Zhou, D., Guo, R., Dong, T., ... Chen, J. (2019). Fate of 14C-bisphenol F isomers in an oxic soil and the effects of earthworm. *Science of the Total Environment*, 657, 254–261. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2018.12.032>
- Hermens, J. L. M., de Bruijn, J. H. M., & Brooke, D. N. (2013). The octanol-water partition coefficient:



ACTIEVE FARMACEUTISCHE INGREDIËNTEN IN HET MILIEU; EEN PROCESBESCHRIJVING OM ACCUMULATIE IN LANDBOUWBODEMS, LANDBOUWGEWASSEN EN TERRESTRIISCHE VOEDSELKETENS TE MODELLEREN.

- Strengths and limitations. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 32(4), 732–733. <https://doi.org/10.1002/etc.2141>
- Intergovernmental Science-Policy Platform on Biodiversity and Ecosystem Services. (2018). *The IPBES regional assessment report on biodiversity and ecosystem services for Europe and Central Asia*.
- Jager, T. (1998). Mechanistic approach for estimating bioconcentration of organic chemicals in earthworms (oligochaeta). *Environmental Toxicology and Chemistry*, 17(10), 2080–2090. [https://doi.org/10.1897/1551-5028\(1998\)017<2080:MAFEBO>2.3.CO;2](https://doi.org/10.1897/1551-5028(1998)017<2080:MAFEBO>2.3.CO;2)
- Jelic, A., Gros, M., Ginebreda, A., Cespedes-Sánchez, R., Ventura, F., Petrovic, M., & Barcelo, D. (2011). Occurrence, partition and removal of pharmaceuticals in sewage water and sludge during wastewater treatment. *Water Research*, 45(3), 1165–1176. <https://doi.org/10.1016/j.watres.2010.11.010>
- Karlsson, M. V., Marshall, S., Gouin, T., & Boxall, A. B. A. (2016). Routes of uptake of diclofenac, fluoxetine, and triclosan into sediment-dwelling worms. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 35(4), 836–842. <https://doi.org/10.1002/etc.3020>
- Keerthanan, S., Jayasinghe, C., Biswas, J. K., & Vithanage, M. (2020). Pharmaceutical and Personal Care Products (PPCPs) in the environment: Plant uptake, translocation, bioaccumulation, and human health risks. *Critical Reviews in Environmental Science and Technology*, 0(0), 1–38. <https://doi.org/10.1080/10643389.2020.1753634>
- Kočárek, M., Kodešová, R., Vondráčková, L., Golovko, O., Fér, M., Klement, A., ... Grabic, R. (2016). Simultaneous sorption of four ionizable pharmaceuticals in different horizons of three soil types. *Environmental Pollution*, 218, 563–573. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2016.07.039>
- Lees, K., Fitzsimons, M., Snape, J., Tappin, A., & Comber, S. (2016). Pharmaceuticals in soils of lower income countries: Physico-chemical fate and risks from wastewater irrigation. *Environment International*, 94, 712–723. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2016.06.018>
- Li, J., Carter, L. J., & Boxall, A. B. A. (2020). Evaluation and development of models for estimating the sorption behaviour of pharmaceuticals in soils. *Journal of Hazardous Materials*, 392(January), 122469. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2020.122469>
- Li, W. C. (2014). Occurrence, sources, and fate of pharmaceuticals in aquatic environment and soil. *Environmental Pollution*, 187, 193–201. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2014.01.015>
- Madikizela, L. M., Ncube, S., & Chimuka, L. (2018). *Uptake of pharmaceuticals by plants grown under hydroponic conditions and natural occurring plant species: A review*. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2018.04.297>
- Malchi, T., Maor, Y., Tadmor, G., Shenker, M., & Chefetz, B. (2014). Irrigation of root vegetables with treated wastewater: Evaluating uptake of pharmaceuticals and the associated human health risks. *Environmental Science and Technology*, 48(16), 9325–9333. <https://doi.org/10.1021/es5017894>
- Manallack, D. T. (2007). The pK a Distribution of Drugs: Application to Drug Discovery. *Perspectives in Medicinal Chemistry*, 1–25.
- Manallack, D. T. (2009). The acid-base profile of a contemporary set of drugs: Implications for drug discovery. *SAR and QSAR in Environmental Research*, 20(7–8), 611–655. <https://doi.org/10.1080/10629360903438313>
- Mathews, S., Henderson, S., & Reinhold, D. (2014). Uptake and accumulation of antimicrobials, triclocarban and triclosan, by food crops in a hydroponic system. *Environmental Science and Pollution Research*, 21(9), 6025–6033. <https://doi.org/10.1007/s11356-013-2474-3>
- Monteiro, S. C., & Boxall, A. B. A. (2009). Factors affecting the degradation of pharmaceuticals in agricultural soils. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 28(12), 2546–2554. <https://doi.org/10.1897/08-657.1>
- Mrozik, W., & Stefańska, J. (2014). Adsorption and biodegradation of antidiabetic pharmaceuticals in soils. *Chemosphere*, 95, 281–288. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2013.09.012>
- Oaks, J. L., Gilbert, M., Virani, M. Z., Watson, R. T., Meteyer, C. U., Rideout, B. A., ... Khan, A. A. (2004). Diclofenac residues as the cause of vulture population decline in Pakistan. *Nature*, 427(6975), 630–633. <https://doi.org/10.1038/nature02317>

ACTIEVE FARMACEUTISCHE INGREDIËNTEN IN HET MILIEU; EEN PROCESBESCHRIJVING OM ACCUMULATIE IN LANDBOUWBODEMS, LANDBOUWGEWASSEN EN TERRESTRIISCHE VOEDSELKETENS TE MODELLEREN.

- Oldenkamp, R., Hoeks, S., Čengić, M., Barbarossa, V., Burns, E. E., Boxall, A. B. A., & Ragas, A. M. J. (2018). A High-Resolution Spatial Model to Predict Exposure to Pharmaceuticals in European Surface Waters: EPIE. *Environmental Science and Technology*, 52(21), 12494–12503. <https://doi.org/10.1021/acs.est.8b03862>
- Petrie, B., Barden, R., & Kasprzyk-Hordern, B. (2015). A review on emerging contaminants in wastewaters and the environment: Current knowledge, understudied areas and recommendations for future monitoring. *Water Research*, 72(0), 3–27. <https://doi.org/10.1016/j.watres.2014.08.053>
- Pino, M. R., Val, J., Mainar, A. M., Zuriaga, E., Español, C., & Langa, E. (2015). Acute toxicological effects on the earthworm *Eisenia fetida* of 18 common pharmaceuticals in artificial soil. *Science of the Total Environment*, 518–519, 225–237. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2015.02.080>
- Prakash, V., Pain, D. J., Cunningham, A. A., Donald, P. F., Prakash, N., Verma, A., ... Rahmani, A. R. (2005). Catastrophic collapse of Indian white-backed Gyps bengalensis and long-billed Gyps indicus vulture populations (vol 19, pg 381, 2003). *Biological Conservation*, 124(4), 561.
- Qin, Q., Chen, X., & Zhuang, J. (2017). The surface-pore integrated effect of soil organic matter on retention and transport of pharmaceuticals and personal care products in soils. *Science of the Total Environment*, 599–600, 42–49. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2017.04.148>
- Rein, A., Legind, C. N., & Trapp, S. (2011). New concepts for dynamic plant uptake models. *SAR AND QSAR IN ENVIRONMENTAL RESEARCH*, 22(1–2, SI), 191–215. <https://doi.org/10.1080/1062936X.2010.548829>
- Rendal, C., Kusk, K. O., & Trapp, S. (2011). Optimal choice of pH for toxicity and bioaccumulation studies of ionizing organic chemicals. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 30(11), 2395–2406. <https://doi.org/10.1002/etc.641>
- Sabljić, A., Güsten, H., Verhaar, H., & Hermens, J. (1995). QSAR modelling of soil sorption. Improvements and systematics of log KOC vs. log KOW correlations. *Chemosphere*, 31(11–12), 4489–4514. [https://doi.org/10.1016/0045-6535\(95\)00327-5](https://doi.org/10.1016/0045-6535(95)00327-5)
- Sathishkumar, P., Meena, R. A. A., Palanisami, T., Ashokkumar, V., Palvannan, T., & Gu, F. L. (2020). Occurrence, interactive effects and ecological risk of diclofenac in environmental compartments and biota - a review. *Science of the Total Environment*, 698, 134057. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2019.134057>
- Schaffer, M., Boxberger, N., Börnick, H., Licha, T., & Worch, E. (2012). Sorption influenced transport of ionizable pharmaceuticals onto a natural sandy aquifer sediment at different pH. *Chemosphere*, 87(5), 513–520. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2011.12.053>
- Schmidtová, Z., Kodešová, R., Grabicová, K., Kočárek, M., Fér, M., Švecová, H., ... Grabic, R. (2020). Competitive and synergic sorption of carbamazepine, citalopram, clindamycin, fexofenadine, irbesartan and sulfamethoxazole in seven soils. *Journal of Contaminant Hydrology*, 234(June), 103680. <https://doi.org/10.1016/j.jconhyd.2020.103680>
- Shore, R. F., Taggart, M. A., Smits, J., Mateo, R., Richards, N. L., & Fryday, S. (2014). Detection and drivers of exposure and effects of pharmaceuticals in higher vertebrates. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 369(1656), 1–10. <https://doi.org/10.1098/rstb.2013.0570>
- Sijm, D., Kraaij, R., & Belfroid, A. (2000). Bioavailability in soil or sediment: Exposure of different organisms and approaches to study it. *Environmental Pollution*, 108(1), 113–119. [https://doi.org/10.1016/S0269-7491\(99\)00207-9](https://doi.org/10.1016/S0269-7491(99)00207-9)
- Sijm, D., Rikken, M. G. J., Rorije, E., Traas, T. P., Mclachlan, M. S., & Peijnenburg, W. J. G. M. (2007). Transport, Accumulation and Transformation Processes. In *Risk Assessment of Chemicals: An Introduction* (pp. 73–158). [https://doi.org/10.1007/978-1-4020-6102-8\\_3](https://doi.org/10.1007/978-1-4020-6102-8_3)
- Starrfelt, J., Borgå, K., Ruus, A., & Fjeld, E. (2013). Estimating trophic levels and trophic magnification factors using bayesian inference. In *Environmental Science and Technology* (Vol. 47). <https://doi.org/10.1021/es401231e>
- Stichting Toegepast Onderzoek Waterbeheer. (2019). *Verkenning verwaarding van zuiveringsslib met behulp van biologische methoden*.

ACTIEVE FARMACEUTISCHE INGREDIËNTEN IN HET MILIEU; EEN PROCESBESCHRIJVING OM ACCUMULATIE IN LANDBOUWBODEMS, LANDBOUWGEWASSEN EN TERRESTRISCHE VOEDSELKETENS TE MODELLEREN.

- Tolić, K., Mutavdžić Pavlović, D., Židanić, D., & Runje, M. (2019). Nitrofurantoin in sediments and soils: Sorption, isotherms and kinetics. *Science of the Total Environment*, 681, 9–17. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2019.05.054>
- Trapp, S. (2000). Modelling uptake into roots and subsequent translocation of neutral and ionisable organic compounds. *Pest Management Science*, 56(9), 767–778. [https://doi.org/10.1002/1526-4998\(200009\)56:9<767::AID-PS198>3.0.CO;2-Q](https://doi.org/10.1002/1526-4998(200009)56:9<767::AID-PS198>3.0.CO;2-Q)
- Trapp, S. (2004). Plant Uptake and Transport Models for Neutral and Ionic Chemicals. *Environmental Science and Pollution Research*, Vol. 11, pp. 33–39. Springer Verlag. <https://doi.org/10.1065/espr2003.08.169>
- Trapp, S. (2009). *Bioaccumulation of Polar and Ionizable Compounds in Plants*. Springer, Boston, MA. [https://doi.org/10.1007/978-1-4419-0197-2\\_11](https://doi.org/10.1007/978-1-4419-0197-2_11)
- Trapp, S. (2015). Calibration of a Plant Uptake Model with Plant- and Site-Specific Data for Uptake of Chlorinated Organic Compounds into Radish. *ENVIRONMENTAL SCIENCE & TECHNOLOGY*, 49(1), 395–402. <https://doi.org/10.1021/es503437p>
- Trapp, S., & Matthies, M. (1995). Generic One-Compartment Model for Uptake of Organic Chemicals by Foliar Vegetation. In *Environ. Sci. Technol* (Vol. 29). UTC. Retrieved from UTC website: <https://pubs.acs.org/sharingguidelines>
- Tysmans, D., Timmermans, G., Baltissen, T., & Lansu, A. (Eds.). (2016). *Bodem en water: een stroomgebiedenbenadering*. (Cursuscode NB1902). Heerlen (NL): Open Universiteit, Faculteit Management, Science & Technology; Natuurwetenschappen.
- van Leeuwen, C. J., & Vermeire, T. G. (2007). *Risk Assessment of Chemicals: An Introduction*. Springer.
- Vassilis, L. D., George, B. C., Charalampos, P. G., Athina, P. V., & Xanthippos, K. N. (2016). Mobility of pharmaceutical compounds in the terrestrial environment: Adsorption kinetics of the macrocyclic lactone eprinomectin in soils. *Chemosphere*, 144, 1201–1206. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2015.09.100>
- Wojślawski, J., Białk-Bielińska, A., Stepnowski, P., & Dołzonek, J. (2019). Leaching behavior of pharmaceuticals and their metabolites in the soil environment. *Chemosphere*, 231, 269–275. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2019.05.031>
- Worth, A. P., Netzeva, T. I., & Patlewicz, G. (2007). Predicting Toxicological and Ecotoxicological Endpoints. In *Risk Assessment of Chemicals: An Introduction* (pp. 427–465). [https://doi.org/10.1007/978-1-4020-6102-8\\_10](https://doi.org/10.1007/978-1-4020-6102-8_10)
- Wu, X., Dodgen, L. K., Conkle, J. L., & Gan, J. (2015). Plant uptake of pharmaceutical and personal care products from recycled water and biosolids: A review. *Science of the Total Environment*, 536, 655–666. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2015.07.129>
- Xu, J., Wu, L., & Chang, A. C. (2009). Degradation and adsorption of selected pharmaceuticals and personal care products (PPCPs) in agricultural soils. *Chemosphere*, 77(10), 1299–1305. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2009.09.063>

ACTIEVE FARMACEUTISCHE INGREDIËNTEN IN HET MILIEU; EEN PROCESBESCHRIJVING OM ACCUMULATIE IN LANDBOUWBODEMS, LANDBOUWGEWASSEN EN TERRESTRISCHE VOEDSELKETENS TE MODELLEREN.

## Bijlage A - Concentraties in plantweefsels

*Tabel 1 - Concentraties in plantweefsels geïrrigeerd met effluent en/of bemest met zuiveringsslib, zoals gerapporteerd in gepubliceerde studies*

Stof	groei media	gemeten concentratie groei media	test samples	gemeten concentratie plant weefsel (µg/kg droog gewicht)	gemeten in eetbare delen	analyse	referenties	zuiveringsslib/effluent/biode
15 compounds: pharmaceuticals, plasticizers, herbicides, personal care products and biocides (prescribed and over-the-counter drugs)	bodem	0,154-0,848 ng/g droog gewicht	aardappel ui selderij pastinaak wortel	0.570-66.5	ja	GC-MS/MS	Antic, 2020	mix dierlijke mest en humane mest
3 stoffen (farmaceutica en persoonlijke verzorgingsproducten)	bodem (potten)	0.2-155.8 ng/g d.w.	sla mais radijs	1.8-424	ja	LC-MS/MS	beltran, 2020	effluent
3 APIs (2 antibiotica en 1 NSAID)	bodem		tomaten	DCF n.d. - 0.430 SMX 0.263 - 5.255 TMP 0.109 - 3.399	ja	UPLC-MS/MS	Christou, 2017	effluent lange termijn
13 pharmaceuticals	voedingsoplossing		sla	<10-565.8	ja	LC-MS/MS	Chuang, 2019	
50 farmaceutisch en 7 metalen	bodem		mais	0.03-27.5	ja	LC-MS/MS	de santiago-martin, 2020	effluent

ACTIEVE FARMACEUTISCHE INGREDIËNTEN IN HET MILIEU; EEN PROCESBESCHRIJVING OM ACCUMULATIE IN LANDBOUWBODEMS, LANDBOUWGEWASSEN EN TERRESTRISCHE VOEDSELKETENS TE MODELLEREN.

Stof	groei media	gemeten concentratie groei media	test samples	gemeten concentratie plant weefsel ( $\mu\text{g/kg}$ droog gewicht)	gemeten in eetbare delen	analyse	referenties	zuiveringssli b/effluent/b eide
4 stoffen	voedingsoplossing		sla koolsoort	0.22 - 927	ja	LSC	Dodgen, 2013	
8 stoffen	bodem (gecontroleerd)	0.3 to 167 $\text{ng g}^{-1}$ dw	sla	n.d. - 1630	ja	GC-MS/MS en LC-MS/MS	Hurtado, 2016	
9 stoffen (6 farmaceutische stoffen)	bodem (gecontroleerd)		sla aardbeien	n.d. - 4728.80 n.d. - 1042.06	ja	LC-MS/MS	Hyland, 2015 part 1	effluent
11 farmaceutische en persoonlijke verzorgingsproducten	bodem	0.029–28.13 $\mu\text{g kg}^{-1}$	komkommer aubergine bonen tarwe	<0.01–28.01	ja	HPLC-MS/MS	Liu, 2020	effluent
16 stoffen/farmaceutica	bodem (gecontroleerd)		wortel zoete aardappel	0.05-5.93	ja	LC-MS, ESI	Malchi, 2014	effluent
2 antimicrobiele stoffen in persoonlijke verzorgingsproducten	voedingsoplossing		komkommer tomaat kool okra peper aardappel broccoli uien selderij asperges	accumulatie wortels 86000-135000 accumulatie stengels 330-5350	nee	LS-MS	Mathews, 2014	

ACTIEVE FARMACEUTISCHE INGREDIËNTEN IN HET MILIEU; EEN PROCESBESCHRIJVING OM ACCUMULATIE IN LANDBOUWBODEMS, LANDBOUWGEWASSEN EN TERRESTRISCHE VOEDSELKETENS TE MODELLEREN.

Stof	groeimedia	gemeten concentratie groeimedia	test samples	gemeten concentratie plant weefsel (µg/kg droog gewicht)	gemeten in eetbare delen	analyse	referenties	zuiveringsslib/effluent/biode
14-C triclosan, inclusief metabolieten	bodem (gecontroleerd)		pinda plant	Wortel (9110) > stam (8090) > blad (5400) > vrucht (910)	ja	TriCarb-2910 liquid scintillation counter	Nie, 2020	effluent
5 antibiotica	bodem	1,1-66.7 µg/kg	Chinese kool waterspinazie mais rijst Rettich	n.d. -23.6	ja	HPLC-MS/MS	Pan, 2014	effluent
5 antibiotica	bodem (kas, gecontroleerd)		sla wortel tomaat	n.d.- 49200	ja	HPLC-MS/MS	Pan, 2017	effluent en dierlijke mest
118 farmaceutica, 6 parabenen en 17 hormonen	bodem		gerst, daarna tomaten aardappelen wortels mais	n.d.- 13.83 gerst geen data	ja	GC-LR/HRMS, LC/ESI-MS/MS	Sabourin, 2012	zuiveringsslib
45 stoffen	bodem	tot 16.9 µg/kg	mais Chinese kool	n.d.- 30.4	ja	LC/MS/MS, ESI	Wang, 2020	zuiveringsslib
19 compounds (16 pharmaceuticals)	soil (grof leemachtig, alluviaal)		Wortel Selderij sla spinazie kool komkommer paprika tomaat	0.01-3.87	ja	ESI-MS/MS	Wu, 2014	behandeld effluent

*N.d. niet detecteerbaar; w.w. wet weight (natgewicht)*

ACTIEVE FARMACEUTISCHE INGREDIËNTEN IN HET MILIEU; EEN PROCESBESCHRIJVING OM ACCUMULATIE IN LANDBOUWBODEMS, LANDBOUWGEWASSEN EN TERRESTRICHE VOEDSELKETENS TE MODELLEREN.

## **Bijlage B - Werkpakketten**



Werkpakket 1 - Accumulatie van actieve farmaceutisch ingrediënten in landbouwbodems.pdf



Werkpakket 2 - Accumulatie van actieve farmaceutische ingrediënten in landbouwgewassen. Is er een risico voor de humane gezondheid?



Werkpakket 3 - Accumulatie van actieve farmaceutische ingrediënten (APIs) in terrestrische voedselketens.pdf







## **InCompany** **Milieuadvies**

Faculteit van bètawetenschappen,

Vakgroep Environmental Science  
Open Universiteit  
Postbus 2960  
6401 DL Heerlen, NL

tel. +31 45 576 2877  
secretariaat.bw@ou.nl  
www.ou.nl/nw

[www.Incompany-milieuadvies.nl](http://www.Incompany-milieuadvies.nl)



**Open Universiteit**  
[www.ou.nl](http://www.ou.nl)

